

COMPUESTOS DE CD73

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio en virtud de 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/357.948 presentada 1 de julio de 2022, la cual se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El antígeno de CD73 anclado a glicosil-fosfatidilinositol (conocido también como grupo de diferenciación 73, ecto-5'-nucleotidasa, ecto-5'-NT, 5'-NT, y NT5E) se considera la enzima limitante de velocidad en la generación de adenosina extracelular (Sagg J, Smyth MJ. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. *Oncogene*. 2010;29:5346-58. doi:10.1038/onc.2010.292). La CD73 es una proteína anclada a 70 kDa de glicosilfosfatidilinositol (GPI) expresada normalmente en células endoteliales y subconjuntos de células hematopoyéticas. La CD73, junto con la CD39, regulan el metabolismo de trifosfato de adenosina (ATP). La CD39 (NTPDasa-1) convierte el ATP en AMP, con solo cantidades traza de ADP que se liberan, mientras que CD73 cataliza la conversión de AMP a adenosina (Ado).

La Ado extracelular se acumula en los tejidos cancerosos y constituye un mecanismo importante del escape inmunitario del tumor. Entre otros efectos, la Ado derivada de tumores inhibe profundamente la infiltración de células T efectoras. La degradación de ATP en Ado a través de CD39 y CD73 coexpresadas

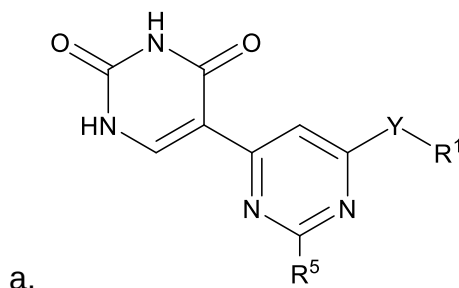
en Treg murino (células T CD4+ reguladoras) se ha demostrado como responsable de la inmunosupresión tumoral.

La CD73 puede encontrarse expresada constitutivamente a niveles altos en varios tipos de células cancerosas. Se asume que la adenosina generada por CD73 suprime las respuestas inmunitarias antitumorales adaptativas lo que promueve de esta manera el crecimiento tumoral y la metástasis. Y los estudios en modelos animales han demostrado que el bloqueo de la actividad de CD73 suprime el crecimiento tumoral y prolonga la supervivencia al promover la inmunidad adaptativa antitumoral (Forte et al. (2012) J Immunol. 189(5):2226-33). Dada la necesidad de tratamientos contra el cáncer, se necesitan nuevas composiciones y métodos para regular la actividad de CD73 y agentes terapéuticos relacionados. Esta descripción satisface esta y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

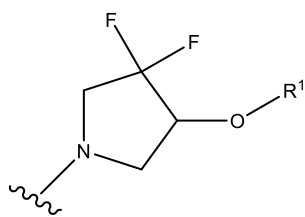
El antígeno de CD73 anclado a glicosil-fosfatidilinositol (conocido también como grupo de diferenciación 73, ecto-5'-nucleotidasa, ecto-5'-NT, 5'-NT, y NT5E) se considera la enzima limitante de velocidad en la generación de adenosina extracelular (Sagg J, Smyth MJ. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. *Oncogene*. 2010;29:5346-58. doi:10.1038/onc.2010.292). La CD73 es una proteína anclada a 70 kDa de glicosilfosfatidilinositol (GPI) expresada normalmente en células endoteliales y subconjuntos de células hematopoyéticas. La CD73, junto con la CD39, regulan el metabolismo de trifosfato de adenosina (ATP). La CD39 (NTPDasa-1) convierte el ATP en AMP, con solo cantidades traza de ADP que se liberan, mientras que CD73 cataliza la conversión de AMP a adenosina (Ado).

En una modalidad de la presente descripción, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



- a. (I),
- b. o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:
- c. Y es independientemente alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆-O, heterociclilo de 4-8 miembros u O-heterociclilo de 4-8 miembros; en donde dicho alquilo, heterociclilo, O-heterociclo u O-alquilo se sustituye opcionalmente con halo;
- d. R¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆-O, cicloalquilo -C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, O-heteroarilo de 5-12 miembros, alquilo-C₁₋₆-arilo-C₆₋₁₀, alquilo-C₁₋₆-heteroarilo de 4-12 miembros, -C(O)N(R⁴)(R⁴), o arilo -C(O)N(H)C₆₋₁₂; en donde dicho alquilo, O-alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆-O, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, O-heteroarilo u O-heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-4 halógenos y opcionalmente sustituido con uno o dos R³;
- e. R² es H, halo, alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo o cicloalquilo C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con halo; -

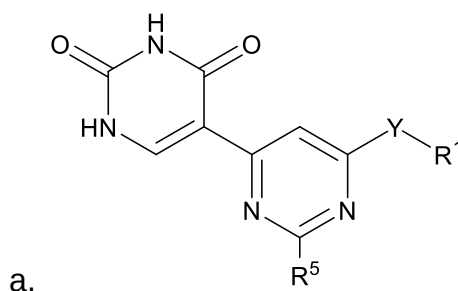
- f. R^3 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , OH, O-alquilo C_{1-6} , o -O-cicloalquilo C_{3-7} , en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O-alquilo, u O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4 R^2 ; y
- g. R^4 es cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O-alquilo, u O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4 halógenos; y
- R^5 es H, alquilo C_{1-6} , CN, cicloalquilo C_{3-7} , O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ,
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- a. En algunas modalidades, Y es un O-heteroarilo de 4-12 miembros, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- b. En algunas modalidades, Y es un cicloalquilo C_{3-7} , o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- c. En algunas modalidades, Y es ciclopropilo, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- d. En otras modalidades, Y es un heterociclilo de 4-8 miembros.
- e. En algunas modalidades, Y es:



- f. , o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

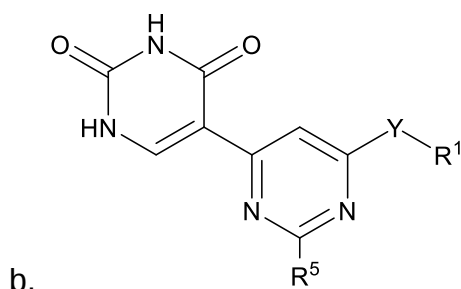
- g. En algunas modalidades, R^1 es azaindol, se sustituye opcionalmente con 1 o 2 R^4 , o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- h. En algunas modalidades, dicho azaindol se sustituye con 1 o 2 R^3 , o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- i. En algunas modalidades, dicho azaindol se sustituye con 1 R^3 , o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.
- j. En algunas modalidades, R^1 es piridinilo.
- k. En algunas modalidades, R^1 es pirazolo [4,5-c]piridinilo.
- l. En algunas modalidades, Y es alquilo C_{1-6} , dicho alquilo opcionalmente sustituido con halo.
- m. En una modalidad, se proporciona un compuesto de los ejemplos.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula (I):



- a. (I),
- b. o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:
- c. Y es independientemente alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} -O, heterociclilo de 4-8 miembros u O-heterociclilo de 4-8 miembros; en donde dicho alquilo, heterociclilo, O-heterociclo u O-alquilo se sustituye opcionalmente con halo;

- d. R^1 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-alquilo- C_{1-6} -O, cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 4-12 miembros, alquilo- C_{1-6} -arilo- C_{6-10} , alquilo- C_{1-6} -heteroarilo de 4-12 miembros, $-C(O)N(R^4)(R^4)$, o $-C(O)N(H)$ arilo C_{6-12} ; en donde dicho alquilo, O-alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} -O, cicloalquilo, arilo, heteroarilo u O- heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-4 halógenos, y opcionalmente sustituido con uno o dos R^3 ;
- e. R^2 es H, halo, alquilo C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-6} , en donde el alquilo o cicloalquilo C_{3-6} se sustituyen opcionalmente con halo; -
- f. R^3 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , OH, O-alquilo C_{1-6} , u -O-cicloalquilo C_{3-7} , en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O-alquilo, u O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4 R^2 ; y
- g. R^4 es cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} , -
cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O-alquilo, u O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4 halógenos; y
- R^5 es H, alquilo C_{1-6} , CN, cicloalquilo C_{3-7} , O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ,
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- a. En otra modalidad, se proporciona un método para tratar el cáncer, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I):



- a. (I),
- c. o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:
- d. Y es independientemente alquilo C₁₋₆, O alquilo-C₁₋₆-O, heterociclilo de 4-8 miembros u O-heterociclilo de 4-8 miembros; en donde dicho alquilo, heterociclilo, O-heterociclo u O-alquilo se sustituye opcionalmente con halo;
- e. R¹ es independientemente H, alquilo -C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-O, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 4-12 miembros, alquilo-C₁₋₆-arilo-C₆₋₁₀, alquilo-C₁₋₆-heteroarilo de 4-12 miembros, -C(O)N(R⁴)(R⁴), o -C(O)N(H)arilo C₆₋₁₂; en donde dicho alquilo, O-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆-O, cicloalquilo, arilo, heteroarilo u O-heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-4 halógenos, y opcionalmente sustituido con uno o dos R³;
- f. R² es H, halo, alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆, en donde el alquilo o cicloalquilo C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con halo; -
- g. R³ es alquilo C_{1, 6}, cicloalquilo C₃₋₇, OH, O-alquilo C₁₋₆, o O-cicloalquilo C₃₋₇, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O-alquilo, u O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4 R²; y
- h. R⁴ es cada uno independientemente H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₇, -cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, O alquilo u -O-cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1-4

halógenos; y R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, CN, cicloalquilo C₃₋₇, O-alquilo C_{1,6}, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéuticamente aceptable 1 de este.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

“Alquilo” es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 18 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₈) o 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈) o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), y 3,3-

dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Otros grupos alquilo incluyen heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, pentadilo, hexadecilo, heptadecilo y octadecilo.

“Alquilenio” se refiere a un radical alifático saturado lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicados, y enlaza al menos dos grupos, es *decir*, un radical hidrocarburo divalente. Las dos entidades enlazadas al alquilenio pueden enlazarse al mismo átomo o a átomos diferentes del grupo alquilenio. Por ejemplo, un alquilenio de cadena lineal puede ser el radical bivalente de $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos alquilenio representativos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno y hexileno. Los grupos alquilenio pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alquenilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un enlace doble. El alquenilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} y C_6 . Los grupos alquenilo pueden tener cualquier número adecuado de enlaces dobles, que incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 4, 5 o más. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo (etenilo), propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, o 1,3,5-hexatrienilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un enlace triple. El alquinilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} , y C_6 . Los ejemplos de grupos alquinilo

incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo, o 1,3,5-hexatriinilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquilo-O-. Como ocurre con el grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden sustituirse además con una variedad de sustituyentes descritos en la presente descripción. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto de tal manera que el grupo alquilo es divalente. El alcoxialquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, tal como de 2 a 6 (alcoxialquilo C₂₋₆), 2 a 5 (alcoxialquilo C₂₋₅), 2 a 4 (alcoxialquilo C₂₋₄), o 2 a 3 (alcoxialquilo C₂₋₃). Alcoxi y alquilo son como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente, y puede incluir, pero sin limitarse a, metoximetilo (CH₃OCH₂-), metoxietilo (CH₃OCH₂CH₂-) y otros.

“Alcoxi-alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un segundo grupo alcoxi que se enlaza al resto del compuesto. El alcoxi es como se definió anteriormente, y puede incluir, pero no se limita a, metoxi-metoxi (CH₃OCH₂O-), metoxi-etoxi (CH₃OCH₂CH₂O-) y otros.

“Halo” o “halógeno”, como se usa en la presente descripción, hace referencia a fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

“Haloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un alquilo como se define en la presente descripción, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan independientemente con un sustituyente halo, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, haloalquilo C₁₋₄ es un alquilo C₁₋₄ en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo C₁₋₄ se han reemplazado con un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

“Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen con átomos de halógeno. Como para un grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con 1, 2, 3, o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se reemplazan con un halógeno, por ejemplo, con flúor, los compuestos están persustituidos, por ejemplo, perfluorados. Los haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2,-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

“Cicloalquilo” hace referencia a un anillo de carbono único saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares o de 3 a 8 átomos anulares o de 3 a 6 átomos anulares o de 3 a 5 átomos anulares o de 3 a 4 átomos anulares. El término “cicloalquilo” incluye, además, sistemas de múltiples anillo de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (p. ej., sistemas de anillos que consisten en 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (p. ej., carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono anulares tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos

policíclicos (p. ej., carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

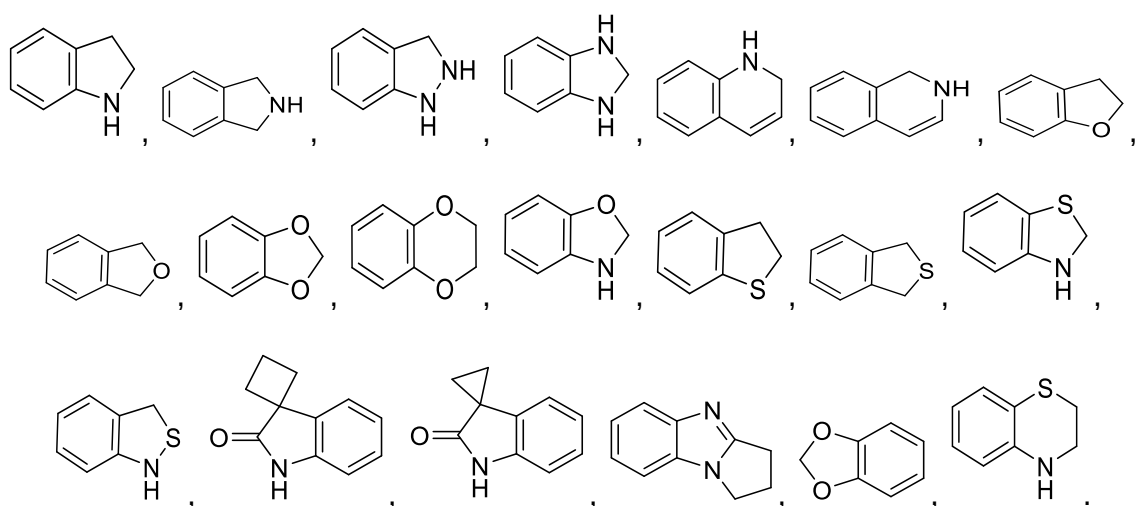
“Alquilo-cicloalquilo” hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente cicloalquilo, donde el componente alquilo une el componente cicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquilenio, para enlazarse al componente cicloalquilo y al punto de unión. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C₁₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. El componente cicloalquilo es como se define en la presente descripción. Los grupos alquilo-cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo y metil-ciclohexilo.

“Heterociclilo” o “heterociclo” o “heterocicloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un único anillo no aromático parcialmente insaturado o saturado o un sistema de anillos múltiples que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre) en donde el sistema de anillos múltiples incluye al menos anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo. El sistema de anillos múltiples también puede incluir otros anillos aromáticos y anillos no aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 3 a 20 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo, de 3 a 10 átomos anulares o de 3 a 8 átomos

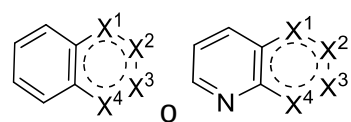
anulares o de 3 a 6 átomos anulares o de 3 a 5 átomos anulares o de 4 a 6 átomos anulares o de 4 a 5 átomos anulares. Por lo tanto, el término incluye anillos simples saturados o parcialmente insaturados (p. ej., anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Opcionalmente, los heteroátomos pueden oxidarse para formar $-N(OH)-$, $=N(O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple (p. ej., heterociclilo bicíclico) pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, tietano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dihidropiridina, tetrahydropiridina, quinuclidina, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 4-azaspiro[2.4]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, pirazolidin-3-ona, piperazin-2-ona, oxazolidin-2-ona, y lo similar.

Los anillos heterocicloalquilo también incluyen heterocicloalquilos de anillo fusionados de 9 a 15 miembros que tienen 2, 3, o más anillos en donde al menos un anillo es un anillo de arilo y al menos un anillo es un anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo. Los heterocicloalquilos bicíclicos fusionados representativos incluyen, pero no se limitan a, indolina (dihidroindol), isoindolina (dihidroisoindol), indazolina (dihidroindazol), benzo[d]imidazol, dihidroquinolina, dihidroisoquinolina, dihydrobenzofurano, dihydroisobenzofurano, benzo[d]1,3-dioxol, dihydrobenzo[b]dioxina, dihydrobenzo[d]oxazol, dihydrobenzo[b]tiofeno,

dihidroisoxobenzo[c]tiofeno, dihidrobenzo[d]tiazol, dihidrobenzo[c]isotiazol, espiro[ciclobutano-1,3'-indolin]-2'-ona, espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol, benzo[d][1,3]dioxol, y benzo b][1,4]tiazina, como se muestra en las estructuras a continuación:



Los heterocicloalquilos bicíclicos fusionados también pueden representarse por las siguientes estructuras:



en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 están cada uno independientemente ausentes, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, al menos uno de X^1 , x^2 , x^3 y X^4 es $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, y el círculo discontinuo representa un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado. Los heterocicloalquilos bicíclicos fusionados se sustituyen opcionalmente.

“Alquilo-heterocicloalquilo” se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heterocicloalquilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heterocicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquilenos, para enlazarse al componente heterocicloalquilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heterocicloalquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquilo-heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Arilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático de solo carbono único o un sistema de anillo de solo carbono condensado múltiple en donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. El arilo también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de múltiples anillos condensados están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de múltiples anillos condensados. Los anillos del sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro o en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. También se entiende que cuando se hace referencia a un determinado arilo de miembros de rango de átomos (p. ej., arilo de 6-10 miembros), el rango de

átomos es para el total de átomos del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo, y lo similar.

“Alquilo-arilo” hace referencia a un radical que tiene un componente alquilo y un componente arilo, donde el componente alquilo une el componente arilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileo, para enlazarse al componente arilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente arilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilo-arilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo y etilbenceno. Los grupos alquilo-arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Heteroarilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático único que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; “heteroarilo” también incluye múltiples sistemas de anillos condensados que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos sistemas de múltiples anillos condensados se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, “heteroarilo” incluye anillos aromáticos simples de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presentes, además, en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los sistemas de anillo de heteroarilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. “Heteroarilo” también incluye

múltiples sistemas de anillos condensados (p. ej., sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, 1,8-naftiridinilo), heterociclos, (para formar, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Por lo tanto, un heteroarilo (un único anillo aromático o un sistema de múltiples anillos condensados) tiene de 1 a 20 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema múltiple de anillos condensado pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro o en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden conectarse en cualquier orden relativo entre sí. Debe entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo puede estar en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o sistema de anillos condensados múltiples de heteroarilo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (p. ej., un nitrógeno). También debe entenderse que, cuando se hace referencia a un cierto heteroarilo de miembros de un rango de átomos (p. ej., un heteroarilo de 5 a 10 miembros), el rango de átomos es para el total átomos del anillo del heteroarilo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros incluiría un tiazolilo y un heteroarilo de 10 miembros incluirían un quinolinilo. Los heteroarilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo,

oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona, piridin-2(1H)-ona, isoquinolin-1(2H)-ona, y triazolilo.

“Alquilo-heteroarilo” se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heteroarilo, donde el componente alquilo enlaza el componente heteroarilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquilenio, para enlazarse al componente heteroarilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heteroarilo es como se define en la presente descripción. Los grupos alquilo-heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un “compuesto de la presente descripción” incluye compuestos descritos en la presente descripción, por ejemplo, un compuesto de la presente descripción incluye compuestos de la Fórmula (I), que incluyen los compuestos de los ejemplos.

“Composición”, como se usa en la presente descripción, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y perjudiciales para el receptor de este.

“Cantidad farmacéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente descripción en una formulación o combinación de estas, que proporciona el resultado terapéutico o farmacéutico deseado.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitarse a, cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador de sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptables para uso en seres humanos o animales domésticos.

“Tratamiento” o “tratar” o “que trata”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para propósitos de la presente descripción, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución del alcance de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una modalidad, “tratamiento” o “tratar” incluye uno o más de lo siguiente: a) inhibir la enfermedad o afección (*p. ej.*, disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad o afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) disminuir o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, *p. ej.*, causando la regresión de síntomas clínicos, mejorando el estado patológico, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida, y/o prolongando la supervivencia.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad que es efectiva para provocar la respuesta biológica o médica deseada, que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La cantidad efectiva puede variar según el compuesto, la enfermedad, y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis, es *decir*, puede requerirse una sola dosis o múltiples dosis para lograr el punto final de tratamiento deseado. Una cantidad efectiva puede considerarse en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que un solo agente se da en una cantidad efectiva si, junto con uno o más de otros agentes, puede lograrse o se logra un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (*p. ej.*, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

“Administrar” hace referencia a la administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, administración intratecal o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, *p. ej.*, una bomba miniosmótica, al sujeto. La administración puede realizarse de acuerdo con un programa que especifica la frecuencia de administración, la dosis para la administración, y otros factores.

“Coadministración”, como se usa en la presente descripción, hace referencia a la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos descritos en la presente descripción antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la

administración del compuesto descrito en la presente descripción en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida después de unos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción después de unos segundos o minutos. En algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente descripción. La coadministración de un compuesto descrito en la presente descripción con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente efectivas de cada agente están presentes en el cuerpo del paciente.

“Sujeto” se refiere a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y lo similar. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

“Enfermedad” o “afección” se refiere a un estado de estado de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción. En las modalidades, la enfermedad es cáncer (p. ej., cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma). La enfermedad puede ser autoinmunitaria, inflamatoria, cáncer, infecciosa, metabólica, desarrollo, cardiovascular, hepática, intestinal, endocrina, neurológica, u otra enfermedad.

“Cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, que incluyen leucemias, linfomas, melanomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas y sarcomas. Los tipos de cáncer ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (p. ej., triple negativo, ER positivo, ER negativo, resistente a quimioterapia, resistente a la herceptina, HER2 positivo, resistente a la doxorubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas carcinoma de pulmón, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoide, sarcoma),

glioblastoma multiforme, glioma, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (p. ej., cabeza, cuello, o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B, o mieloma múltiple.

Los ejemplos adicionales incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, esófago, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget de la mama, tumores filoides, carcinoma lobulillar, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas del páncreas, cáncer de las células estrelladas del hígado, o cáncer de próstata.

“Leucemia” se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y generalmente se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. Generalmente, la leucemia se clasifica clínicamente en base a (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada; mieloide

(mielógeno), linfoide (linfógeno), o monocítico; y (3) el aumento o no aumento en el número de células anormales en la sangre leucémica o aleucémica (subleucémica). Las leucemias ilustrativas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia leucocitémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica, o leucemia de células indiferenciadas.

“Sarcoma” se refiere generalmente a un tumor que está compuesto por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto por células estrechamente empaquetadas incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica, o un método proporcionado en la presente descripción incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfossarcoma, melanosarcoma,

mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, cloroma sarcoma, carcinoma corio, sarcoma embrionario, sarcoma tumoral de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesénquima maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial, o sarcoma telangiectático.

“Melanoma” se refiere a un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica, o un método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma léntigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungual, o melanoma de extensión superficial.

“Carcinoma” se refiere a un nuevo crecimiento maligno compuesto de células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas ilustrativos que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica, o método proporcionado en la presente descripción incluyen, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma

alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma basoescamoso, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, carcinoma de comedo, carcinoma de cuerpo, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conducto, ductal carcinoma, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoides, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobulillar, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medullare, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodo, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células en avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de

células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cuerda, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, transicional carcinoma de células, carcinoma de tuberosum, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso, o carcinoma vellosos.

“Metástasis”, “metastásico” y “cáncer metastásico” pueden usarse indistintamente y se refieren a la propagación de una enfermedad o trastorno proliferativo, p. ej., cáncer, de un órgano u otro órgano o parte del cuerpo no adyacente. El cáncer se produce en un sitio de origen, p. ej., mama, cuyo sitio se denomina tumor primario, p. ej., cáncer de mama primario. Algunas células cancerosas en el tumor primario o en el sitio de origen adquieren la capacidad de penetrar e infiltrarse en el tejido normal circundante en el área local y/o la capacidad de penetrar las paredes del sistema linfático o del sistema vascular que circula a través del sistema hacia otros sitios y tejidos en el cuerpo. Un segundo tumor clínicamente detectable formado a partir de células cancerosas de un tumor primario se denomina tumor metastásico o secundario. Cuando las células cancerosas hacen metástasis, se supone que el tumor metastásico y sus células son similares a las del tumor original. Por lo tanto, si el cáncer de pulmón hace metástasis en la mama, el tumor secundario en el sitio de la mama consiste en células pulmonares anormales y no células de mama anormales. El tumor secundario en la mama se denomina cáncer de pulmón metastásico. Por lo tanto, la frase “cáncer metastásico” se refiere a una enfermedad en la que un sujeto tiene o tuvo un tumor primario y tiene uno o más tumores secundarios. Las frases “cáncer no metastásico” o “sujetos con cáncer que no es metastásico” se refieren a enfermedades en las que los sujetos tienen un tumor primario pero no uno o más tumores secundarios. Por ejemplo, el cáncer de

pulmón metastásico se refiere a una enfermedad en un sujeto con o con antecedentes de un tumor pulmonar primario y con uno o más tumores secundarios en una segunda ubicación o múltiples ubicaciones, p. ej., en la mama.

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

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción. “Farmacéuticamente aceptable” o “fisiológicamente aceptable” hace referencia a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables o, cuando sea adecuado, como

una base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2006.

Los ejemplos de “sales farmacéuticamente aceptables” de los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen sales derivadas de una base adecuada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo $C_{1\pm C_4}$). También se incluyen sales de adición básica, tales como sales de sodio o potasio.

Se proporcionan también compuestos descritos en la presente descripción o isómeros, sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de estos, en los que de

1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de estos cuando se administran a un mamífero. Ver, *p. ej.*, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios muy conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Los compuestos de las modalidades descritas en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas

estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*)-o, como (*D*)- o (*L*)-para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés). Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos *E* y *Z*. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la modalidad abarca, pero no se limita a, la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica. Cuando la quiralidad no se especifica sino que está presente, se entiende que la modalidad está dirigida a la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica; o una mezcla racémica o escalémica de tales compuestos. Como se usa en la presente descripción, “mezcla escalémica” es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

“Racemato” hace referencia a una mezcla de enantiómeros. La mezcla puede comprender cantidades iguales o desiguales de cada enantiómero.

“Estereoisómero” y “estereoisómeros” hace referencia a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros

incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisómera si tienen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica (ver, p. ej., capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

“Tautómero” hace referencia a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros de enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilos que contienen un átomo del anillo unido tanto a un -NH- de anillo como un =N- de anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado normal. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad con el orden en que se escribe un grupo químico o el punto en el que está unido al resto de la molécula. Por ejemplo, el grupo “-SO₂CH₂-” es equivalente a “-CH₂SO₂-” y ambos pueden conectarse en cualquier dirección. Similarmente, un grupo “arilalquilo”, por ejemplo, puede unirse al resto de la molécula en una porción arilo o alquilo del grupo.

Un prefijo tal como “C_{u-v}” o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene átomos de carbono de u a v. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” y “alquilo C₁-C₆” ambos indican que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

“Solvato”, como se usa en la presente descripción, hace referencia al resultado de la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en la presente descripción. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción.

“Profármaco”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un derivado de un fármaco que al administrarse al cuerpo humano se convierte en el fármaco parental de acuerdo con alguna ruta química o enzimática.

II. Combinaciones

En algunas modalidades, un compuesto, o composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción, se administra con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional incluye, p. ej., un bloqueador o inhibidor del punto de regulación inmunitario inhibidor, un estimulador, agonista o activador del punto de regulación inmunitario estimulador, un agente quimioterapéutico, un agente anticancerígeno, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un agente antiangiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunoterapéutico, una molécula de unión al antígeno terapéutico (p. ej., un anticuerpo mono y multiespecífico o fragmento de este en cualquier formato, tal como DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, derivado de Fab), un anticuerpo biespecífico, un mimético de anticuerpo no inmunoglobulínico (p. ej., que incluyen adnectina,

aficuerpo, afillina, afímero, afitina, alfacuerpo, anticalina, aptámero de péptido, proteína de repetición de armadillo (ARM, por sus siglas en inglés), atrímero, avímero, proteína de repetición de anquirina diseñada (DARPin®), finómero, knottina, péptido de dominio Kunitz, monocuerpo, y nanoCLAMP), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés), un virus oncolítico, un modificador o editor de genes, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR), p. ej., que incluye un agente inmunoterapéutico de células T, un agente inmunoterapéutico de células NK, o un agente inmunoterapéutico de macrófagos, una célula que comprende un receptor de células T diseñado por ingeniería (TCR-T), o cualquier combinación de estos.

Dianas ilustrativas

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de una diana (p. ej., polipéptido o polinucleótido) tal como: 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OAS1; ident. de gen del NCBI: 4938); 5'-3' exorribonucleasa 1 (XRN1; ident. de gen del NCBI: 54464); ecto 5'-nucleotidasa (NT5E, CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); protooncogén 1 de ABL, tirosina quinasa no receptora (ABL1, BCR-ABL; c-ABL, v-ABL; ident. de gen del NCBI: 25); ausente en melanoma 2 (AIM2; ident. de gen del NCBI: 9447); acetil-CoA aciltransferasa 2 (ACAA2; ident. de gen del NCBI: 10499); fosfatasa ácida 3 (ACP3; ident. de gen del NCBI: 55); adenosina desaminasa (ADA, ADA1; ident. de gen del NCBI: 100); receptores de adenosina (p. ej., ADORA1 (A1), ADORA2A (A2a, A2AR), ADORA2B (A2b, A2BR), ADORA3 (A3); ident. del gen de NCBI: 134, 135, 136, 137); AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1, AKT, PKB; ident. de gen del NCBI: 207); alanil

aminopeptidasa, membrana (ANPEP, CD13; ident. de gen del NCBI: 290); receptor
 tirosina quinasa ALK (ALK, CD242; ident. de gen del NCBI: 238); células CAR-T
 dirigida a alfa fetoproteína (AFP; ident. de gen del NCBI: 174); amina oxidasa que
 contiene cobre (p. ej., AOC1 (DAO1), AOC2, AOC3 (VAP1); ident. del gen de NCBI:
 26, 314, 8639); antagonistas del receptor androgénico (AR; ident. de gen del NCBI:
 367); angiopoyetinas (ANGPT1, ANGPT2; ident. del gen de NCBI: 284, 285);
 receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1; ident. de gen del NCBI: 185);
 angiotensinógeno (AGT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 183);
 apolipoproteína A1 (APOA1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 335);
 factor inductor de apoptosis asociado a mitocondria 1 (AIFM1, AIF; ident. de gen del
 NCBI: 9131); araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5; ident. de gen del NCBI: 240);
 estimuladores de asparaginasa (ASPG; ident. de gen del NCBI: 374569); Homólogo
 de asteroide 1 (ASTE1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 28990);
 serina/treonina quinasa ATM (ATM; ident. de gen del NCBI: 472); casete de unión a
 ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1, CD243, GP170; ident. de gen del NCBI:
 5243); proteasa Clp dependiente de ATP (CLPP; ident. de gen del NCBI: 8192);
 serina/treonina quinasa ATR (ATR; ident. de gen del NCBI: 545); receptor tirosina
 quinasa AXL (AXL; ident. de gen del NCBI: 558); B y T asociados a linfocitos (BTLA,
 CD272; ident. de gen del NCBI: 151888); proteínas que contienen repetición de IAP
 baculoviral (BIRC2 (cIAP1), BIRC3 (cIAP2), XIAP (BIRC4, IAP3), BIRC5 (survivina);
 ident. del gen de NCBI: 329, 330, 331, 332); basigina (grupo sanguíneo Ok) (BSG,
 CD147; ident. de gen del NCBI: 682); linfoma de células B 2 (BCL2; ident. de gen del
 NCBI: 596); componente 3 de unión a BCL2 (BBC3, PUMA; ident. de gen del NCBI:
 27113); tipo BCL2 (p. ej., BCL2L1 (Bcl-x), BCL2L2 (BIM); Bcl-x; ident. del gen de
 NCBI: 598, 10018); receptor beta 3 adrenérgico (ADRB3; ident. de gen del NCBI:

155); proteína gamma-carboxiglutamato ósea (BGLAP; ident. de gen del NCBI: 632); ligando de proteína 10 morfogenética ósea (BMP10; ident. de gen del NCBI: 27302); receptores de bradiquinina (p. ej., BDKRB1, BDKRB2; ident. del gen de NCBI: 623, 624); B-RAF (BRA; ident. de gen del NCBI: 273); región del cúmulo de punto de ruptura (BCR; ident. de gen del NCBI: 613); proteínas que contienen bromodominio y bromodominio dominio externo (BET) (p. ej., BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; ident. del gen de NCBI: 6046, 8019, 23476, 676); tirosina quinasa de Bruton (BTK; ident. de gen del NCBI: 695); cadherinas (p. ej., CDH3 (p-cadherina), CDH6 (k-cadherina); ident. del gen de NCBI: 1001, 1004); antígenos de cáncer/testículo (p. ej., CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; ident. del gen de NCBI: 1485, 30848, 246100); receptores de cannabinoides (p. ej., CNR1 (CB1), CNR2 (CB2); ident. del gen de NCBI: 1268, 1269); inhibidores de gen de carbohidrato sulfotransferasa 15 (CHST15; ident. de gen del NCBI: 51363); anhidrasas carbónicas (p. ej., CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; ident. del gen de NCBI: 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (p. ej., CEACAM3 (CD66d), CEACAM5 (CD66e), CEACAM6 (CD66c); ident. del gen de NCBI: 1048, 1084, 4680); quinasas de caseína (p. ej., CSNK1A1 (CK1), CSNK2A1 (CK2); ident. del gen de NCBI: 1452, 1457); caspasas (p. ej., CASP3, CASP7, CASP8; ident. del gen de NCBI: 836, 840, 841, 864); catenina beta 1 (CTNNB1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1499); catepsina G (CTSG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1511); protooncogén b de Cbl (CBLB, Cbl-b; ident. de gen del NCBI: 868); ligando 21 de quimocina motivo C-C (CCL21; ident. de gen del NCBI: 6366); inhibidores de receptor 2 de quimocina motivo C-C (CCR2; ident. de gen del NCBI: 729230); Receptores de

quimiocinas motivo C-C (p. ej., CCR3 (CD193), CCR4 (CD194), CCR5 (CD195), CCR8 (CDw198); ident. del gen de NCBI: 1232, 1233, 1234, 1237); proteína alfa de unión a potenciador CCAAT (CEBPA; CEBP; ident. de gen del NCBI: 1050); molécula de adhesión celular 1 (CADM1; ident. de gen del NCBI: 23705); inhibidores de proteína quinasa de ciclo de división celular 7 (CDC7, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 8317); factor de red de comunicación celular 2 (CCN2; ident. de gen del NCBI: 1490); cerebrón (CRBN; ident. de gen del NCBI: 51185); quinasas de punto de control (p. ej., CHEK1 (CHK1), CHEK2 (CHK2); ident. del gen de NCBI: 1111, 11200); receptor de colecistoquinina B (CCKBR; ident. de gen del NCBI: 887); hormona somatomamotropina coriónica 1 (CSH1; ident. de gen del NCBI: 1442); claudinas (p. ej., CLDN6, CLDN18; ident. del gen de NCBI: 9074, 51208); marcadores de cúmulos de diferenciación (p. ej., CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 alfa (TRA), CD beta (TRB), CD gamma (TRG), CD delta (TRD), CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD24, CD25 (IL2RA, TCGFR), CD28, CD33 (SIGLEC3), CD37, CD38, CD39 (ENTPD1), CD40 (TNFRSF5), CD44 (MIC4, PGP1), CD47 (IAP), CD48 (BLAST1), CD52, CD55 (DAF), CD58 (LFA3), CD74, CD79a, CD79b, CD80 (B7-1), CD84, CD86 (B7-2), CD96 (TACTILE), CD99 (MIC2), CD115 (CSF1R), CD116 (GMCSFR, CSF2RA), CD122 (IL2RB), CD123 (IL3RA), CD128 (IL8R1), CD132 (IL2RG), CD135 (FLT3), CD137 (TNFRSF9, 4-1BB), CD142 (TF, TFA), CD152 (CTLA4), CD160, CD182 (IL8R2), CD193 (CCR3), CD194 (CCR4), CD195 (CCR5), CD207, CD221 (IGF1R), CD222 (IGF2R), CD223 (LAG3), CD226 (DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276 (B7-H3), CD331 (FGFR1), CD332 (FGFR2), CD333 (FGFR3), CD334 (FGFR4); ident. del gen de NCBI: 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958, 960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1232, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438,

1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); clusterina (CLU; ident. de gen del NCBI: 1191); factores de coagulación (p. ej., F7, FXA, ident. del gen de NCBI: 2155, 2159); cadenas de colágeno tipo IV alfa (p. ej., COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; ident. del gen de NCBI: 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); miembro 10 de la subfamilia de las colectinas (COLEC10; ident. de gen del NCBI: 10584); factores estimulantes de colonias (p. ej., CSF1 (MCF), CSF2 (GMCSF), CSF3 (GCSF); ident. del gen de NCBI: 1435, 1437, 1440); factores de complemento (p. ej., C3, C5; ident. del gen de NCBI: 718, 727); subunidad 5 del señalosoma COP9 (COPS5, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 10987); miembro de la familia del dominio de lectina de tipo C (p. ej., CLEC4C (CD303), CLEC9A (CD370), CLEC12A (CD371); CD371; ident. de gen del NCBI: 160364, 170482, 283420); ligando 12 de quimocina motivo C-X-C (CXCL12; ident. de gen del NCBI: 6387); receptores de quimocina del motivo C-X-C (CXCR1 (IL8R1, CD128), CXCR2 (IL8R2, CD182), CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R), CXCR4 (CD184); ident. de gen del NCBI: 2833, 3577, 3579, 7852); ciclina D1 (CCND1, BCL1; ident. de gen del NCBI: 595); quinasas dependientes de ciclina (p. ej., CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; ident. de gen del NCBI: 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1025, 8558, 51755); ciclina G1 (CCNG1, por las siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 900); miembros de la familia del citocromo P450 (p. ej., CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; ident. del gen de NCBI: 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); oxidorreductasa de citocromo P450 (POR; ident. de gen del NCBI: 5447); proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); proteína 4

asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); helicasas DEAD-box (p. ej., DDX5, DDX6, DDX58; ident. del gen de NCBI: 1655, 1656, 23586); ligandos canónicos de Notch similares a delta (p. ej., DLL3, DLL4; ident. del gen de NCBI: 10683, 54567); proteína mitocondrial de unión a IAP diablo (DIABLO, SMAC; ident. de gen del NCBI: 56616); diacilglicerol quinasas (p. ej., DGKA, DGKZ; ident. del gen de NCBI: 1606, 8525); inhibidores de la vía de señalización Dickkopf WNT (p. ej., DKK1, DKK3; ident. de gen del NCBI: 22943, 27122); dihidrofolato reductasa (DHFR; ident. de gen del NCBI: 1719); inhibidores duales de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1806); dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; ident. de gen del NCBI: 1803); tirosina quinasas de receptor de dominio de discoidina (p. ej., DDR1 (CD167), DDR2; CD167; ident. de gen del NCBI: 780, 4921); proteína quinasa dependiente de ADN (PRKDC; ident. de gen del NCBI: 5591); topoisomerasas de ADN (p. ej., TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; ident. de gen del NCBI: 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); dopacroma tautomerasa (DCT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1638); antagonistas del receptor de D2 (DRD2; ident. de gen del NCBI: 1318); histona lisina metiltransferasa similar a DOT1 (DOT1L; ident. de gen del NCBI: 84444); ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3 (ENPP3, CD203c; ident. de gen del NCBI: 5169); EMAP tipo 4 (EML4; ident. de gen del NCBI: 27436); endoglina (ENG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2022); aminopeptidasas del retículo endoplásmico (p. ej., ERAP1, ERAP2; ident. de gen del NCBI: 51752, 64167); potenciador de la subunidad 2 del complejo represivo polycomb zeste 2 (EZH2; ident. de gen del NCBI: 2146); receptores de efrina (p. ej., EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA7, EPHB4; ident. de gen NCBI: 1969, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2050); efrinas (p. ej., EFNA1, EFNA4, EFNB2; ident. de gen del NCBI: 1942, 1945,

1948); receptores del factor de crecimiento epidérmico (p. ej., ERBB1 (HER1, EGFR), ERBB1 variante III (EGFRvIII), ERBB2 (HER2, NEU, CD340), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4); ident. de gen del NCBI: 1956, 2064, 2065, 2066); molécula de adhesión celular epitelial (EPCAM; ident. de gen del NCBI: 4072); mitógeno epitelial (EPGN; ident. de gen del NCBI: 255324); factores de elongación de traducción eucariótica (p. ej., EEF1A2, EEF2; ident. de gen del NCBI: 1917, 1938); factores de iniciación de traducción eucariótica (p. ej., EIF4A1, EIF5A; ident. de gen del NCBI: 1973, 1984); exportina-1 (XPO1; ident. de gen del NCBI: 7514); receptor farnesoide X (NR1H4, FXR; ident. de gen del NCBI: 9971); ligando de Fas (FASLG, FASL, CD95L, CD178, TNFSF6; ident. de gen del NCBI: 356); hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166); ácido graso sintasa (FASN, por sus siglas en inglés; FAS; ident. de gen del NCBI: 2194); fragmento Fc de los receptores de Ig (p. ej., FCER1A, FCGRT, FCGR3A (CD16); ident. del gen de NCBI: 2205, 2214, 2217); receptor Fc tipo 5 (FCRL5, CD307; ident. de gen del NCBI: 83416); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP; ident. de gen del NCBI: 2191); receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGFR1 (CD331), FGFR2 (CD332), FGFR3 (CD333), FGFR4 (CD334); ident. del gen de NCBI: 2260, 2261, 2263, 2264); factores de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGF1 (FGF alfa), FGF2 (FGF beta), FGF4, FGF5; ident. del gen de NCBI: 2246, 2247, 2249, 2250); fibronectina 1 (FN1, MSF; ident. de gen del NCBI: 2335); tirosina quinasas de receptor relacionados a fms (p. ej., FLT1 (VEGFR1), FLT3 (STK1, CD135), FLT4 (VEGFR2); ident. del gen de NCBI: 2321, 2322, 2324); receptor de tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3LG; ident. de gen del NCBI: 2323); quinasa de adhesión focal 2 (PTK2, FAK1; ident. de gen del NCBI: 5747); folato hidrolasa 1 (FOLH1, PSMA; ident. de gen del NCBI: 2346); receptor de folato 1 (FOLR1; ident. de gen del

NCBI: 2348); proteína forkhead box M1 (FOXM1; ident. de gen del NCBI: 2305);
 FURINA (FURINA, PACE; ident. de gen del NCBI: 5045); tirosina quinasa FYN (FYN,
 SYN; ident. de gen del NCBI: 2534); galectinas (p. ej., LGALS3, LGALS8 (PCTA1),
 LGALS9; ident. de gen del NCBI: 3958, 3964, 3965); receptor de glucocorticoides
 (NR3C1, GR; ident. de gen del NCBI: 2908); glucuronidasa beta (GUSB, por sus
 siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2990); receptor metabotrópico de glutamato
 1 (GRM1; ident. de gen del NCBI: 2911); glutaminasa (GLS; ident. de gen del NCBI:
 2744); S-transferasa Pi de glutatión (GSTP1; ident. de gen del NCBI: 2950);
 glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3B; ident. de gen del NCBI: 2932); glipicano
 3 (GPC3; ident. de gen del NCBI: 2719); hormona liberadora de gonadotropina 1
 (GNRH1; ident. de gen del NCBI: 2796); agonistas del receptor de la hormona
 liberadora de gonadotropina (GNRHR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del
 NCBI: 2798); glicoproteína nmb GPNMB (GPNMB, osteoactivina; ident. de gen del
 NCBI: 10457); factor 2 de diferenciación del crecimiento (GDF2, BMP9; ident. de gen
 del NCBI: 2658); proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2; ASH
 ident. de gen del NCBI: 2885); guanilato ciclasa 2C (GUCY2C, STAR, MECIL,
 MUCIL, ident. de gen del NCBI: 2984); transcripción expresada maternalmente
 grabada H19 (H19; ident. de gen del NCBI: 283120); protooncogén HCK, familia src
 tirosina quinasa (HCK; ident. de gen del NCBI: 3055); proteínas de choque térmico
 (p. ej., HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78), HSPB1 (HSP27), HSP90B1 (GP96); ident.
 del gen de NCBI: 3309, 3315, 7184); hemo oxigenasas (p. ej., HMOX1 (HO1),
 HMOX2 (HO1); ident. de gen del NCBI: 3162, 3163); heparinasa (HPSE; ident. de
 gen del NCBI: 10855); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIM3,
 CD366; ident. de gen del NCBI: 84868); factor de crecimiento de hepatocitos (HGF,
 por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3082); asociación a LTR de HERV-

H 2 (HLA2, B7-H7); ident. de gen del NCBI: 11148); receptor de histamina H2 (HRH2, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3274); histona desacetilasas (p. ej., HDAC1, HDAC7, HDAC9; ident. de gen del NCBI: 3065, 9734, 51564); protooncogén HRas, GTPasa (HRAS; ident. de gen del NCBI: 3265); factores inducibles por hipoxia (por ejemplo, HIF1A, HIF2A (EPAS1); idents. del gen de NCBI: 2034, 3091); I-Kappa-B quinasa (IKK beta; idents. del gen de NCBI: 3551, 3553); dedos de zinc de familia IKAROS (IKZF1 (LYF1), IKZF3; ident. de gen del NCBI: 10320, 22806); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11; ident. de gen del NCBI: 152404); indolamina 2,3-dioxigenasas (p. ej., IDO1, IDO2; idents. del gen de NCBI: 3620, 169355); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7-H2; ident. de gen del NCBI: 23308); receptores de factor de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1R, IGF2R; ident. de gen del NCBI: 3480, 3482); factores de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1, IGF2; idents. del gen de NCBI: 3479, 3481); receptor de insulina (INSR, CD220; ident. de gen del NCBI: 3643); subunidades de integrina (p. ej., ITGA5 (CD49e), ITGAV (CD51), ITGB1 (CD29), ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1), ITGB7; idents. del gen de NCBI: 3678, 3685, 3688, 3695, 3698); molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1, CD54; ident. de gen del NCBI: 3383); quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK4; ident. de gen del NCBI: 51135); receptores de interleucina (p. ej., IL2RA (TCGFR, CD25), IL2RB (CD122), IL2RG (CD132), IL3RA, IL6R, IL13RA2 (CD213A2), IL22RA1; idents. del gen de NCBI: 3598, 3559, 3560, 3561, 3563, 3570, 58985); interleucinas (p. ej., IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL6 (HGF), IL7, IL8 (CXCL8), IL10 (TGIF), IL12A, IL12B, IL15, IL17A (CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29 (IFNL1); idents. del gen de NCBI: 3552, 3553, 3558, 3562, 3565, 3569, 3574, 3586, 3592, 3593, 3600, 3605, 3606, 11009, 51561, 282618);

isocitrato deshidrogenasas (NADP(+)) (p. ej., IDH1, IDH2; idents. del gen de NCBI: 3417, 3418); quinasas de Janus (p. ej., JAK1, JAK2, JAK3; idents. del gen de NCBI: 3716, 3717, 3718); peptidasa 3 relacionada con la calicreína (KLK3; ident. de gen del NCBI: 354); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dominios Ig y colas citoplasmáticas largas (p. ej., KIR2DL1 (CD158A), KIR2DL2 (CD158B1), KIR2DL3 (CD158B), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DL5A (CD158F), KIR2DL5B, KIR3DL1 (CD158E1), KIR3DL2 (CD158K), KIR3DP1 (CD158c), KIR2DS2 (CD158J); idents. del gen de NCBI: 3802, 3803, 3804, 3805, 3811, 3812, 57292, 553128, 548594, 100132285); receptores tipo lectina de células destructoras (p. ej., KLRC1 (CD159A), KLRC2 (CD159c), KLRC3, KLRRC4, KLRD1 (CD94), KLRG1, KLRK1 (NKG2D, CD314); idents. del gen de NCBI: 3821, 3822, 3823, 3824, 8302, 10219, 22914); receptor de dominio de inserto quinasa (KDR, CD309, VEGFR2; ident. de gen del NCBI: 3791); miembro 11 de la familia de quinesinas (KIF11; ident. de gen del NCBI: 3832); supresor de metástasis KiSS-1 (KISS1; ident. de gen del NCBI: 3814); protooncogén KIT, receptor de tirosina quinasa (KIT, C-KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; ident. de gen del NCBI: 3845); lactotransferrina (LTF; ident. de gen del NCBI: 4057); protooncogén LCK, familia src tirosina quinasa (LCK; ident. de gen del NCBI: 3932); proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, CD91, IGFBP3R; ident. de gen del NCBI: 4035); anticuerpos de repetición leucina-rica que contiene 15 (LRRC15; ident. de gen del NCBI: 131578); receptores tipo inmunoglobulina leucocitaria (p. ej., LILRB1 (ILT2, CD85J), LILRB2 (ILT4, CD85D); ident. de gen del NCBI: 10288, 10859); leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4048); enlazador para activación de células T (LAT; ident. de gen del NCBI: 27040); receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR, por sus siglas en inglés;

ident. de gen del NCBI: 3973); proteína que contiene el dominio LY6/PLAUR 3 (LYPD3; ident. de gen del NCBI: 27076); activación de linfocitos 3 (LAG3; CD223 ident. de gen del NCBI: 3902); antígenos de linfocitos (p. ej., LY9 (CD229), LY75 (CD205); idents. del gen de NCBI: 4063, 17076); protooncogén LYN, familia src tirosina quinasa (LYN; ident. de gen del NCBI: 4067); proteína citosólica de linfocitos 2 (LCP2; ident. de gen del NCBI: 3937); lisina desmetilasa 1A (KDM1A; ident. de gen del NCBI: 23028); receptor ácido lisofosfatídico 1 (LPAR1, EDG2, LPA1, GPR26; ident. de gen del NCBI: 1902); lisil oxidasa (LOX, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4015); lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2; ident. de gen del NCBI: 4017); factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, GIF; ident. de gen del NCBI: 4282); receptor estimulante de macrófagos 1 (MST1R, CD136; ident. de gen del NCBI: 4486); miembros de la familia MAGE (p. ej., MAGEA1, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA10, MAGEA11, MAGEC1, MAGEC2, MAGED1, MAGED2; idents. del gen de NCBI: 4100, 4101, 4102, 4103, 4104, 4105, 4109, 4110, 9500, 9947, 10916, 51438, 266740); complejos de histocompatibilidad principales (p. ej., HLA-A, HLA-E, HLA-F, HLA-G; idents. del gen de NCBI: 3105, 3133, 3134, 3135); proteína de bóveda principal (MVP, VAULT1; ident. de gen del NCBI: 9961); paracaspasa de MALT1 (MALT1; ident. de gen del NCBI: 10892); inhibidores de proteína quinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2; ident. de gen del NCBI: 9261); serina/treonina quinasas que interactúan con MAPK (p. ej., MKNK1, MKNK2; idents. del gen de NCBI: 2872, 8569); metalopeptidasas de matriz (p. ej., MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28; idents. del gen de NCBI: 4312, 4313, 4314, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326,

4327, 9313, 10893, 56547, 64066, 64386, 79148, 118856); regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); protooncogén MDM2 (MDM2; ident. de gen del NCBI: 4193); regulador de p53 MDM4 (MDM4; BMFS6; ident. de gen del NCBI: 4194); diana mecánica de rapamicina quinasa (MTOR, FRAP1; ident. de gen del NCBI: 2475); melan-A (MLANA; ident. de gen del NCBI: 2315); receptores de melanocortina (MC1R, MC2R; ident. del gen de NCBI: 4157, 4148); protooncogén MET, tirosina quinasa (MERTK; ident. de gen del NCBI: 10461); mesotelina (MSLN, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 10232); protooncogén MET, receptor tirosina quinasa (MET, c-Met, HGFR; ident. de gen del NCBI: 4233); metionil aminopeptidasa 2 (METAP2, MAP2; ident. de gen del NCBI: 10988); secuencias relacionada con polipéptidos clase I del MHC (p. ej., MICA, MICB; ident. del gen de NCBI: 4277, 100507436); proteína quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAPK1 (ERK2), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MAPK9 (JNK2), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 beta), MAPK12; ident. del gen de NCBI: 5594, 5595, 5599, 5600, 5601, 5602, 819251); proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos (p. ej., MAP3K5 (ASK1), MAP3K8 (TPL2, AURA2); ident. del gen de NCBI: 4217, 1326); proteína quinasa quinasa quinasa quinasa activada 1 por mitógenos (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184); proteína quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K7 (MEK7); ident. del gen de NCBI: 5604, 5605, 5609); protooncogén MPL, receptor de trombopoyetina (MPL; ident. de gen del NCBI: 4352); mucinas (p. ej., MUC1 (que incluyen variantes de empalme de estas (p. ej., que incluyen MUC1/A, C, D, X, Y, Z y REP)), MUC5AC, MUC16 (CA125); ident. del gen de NCBI: 4582, 4586, 94025); protooncogén MYC, factor de transcripción bHLH (MYC; ident. de gen del NCBI: 4609); miostatina (MSN, GDF8; ident. de gen del NCBI: 2660); sustrato de

proteína quinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS; ident. de gen del NCBI: 4082); receptor del péptido natriurético 3 (NPR3; ident. de gen del NCBI: 4883); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7-H6; ident. de gen del NCBI: 374383); necdina, miembro de la familia MAGE (NDN; ident. de gen del NCBI: 4692); moléculas de adhesión de células de nectina (p. ej., NECTIN2 (CD112, PVRL2), NECTIN4 (PVRL4); ident. del gen de NCBI: 5819, 81607); molécula de adhesión celular neural 1 (NCAM1, CD56; ident. de gen del NCBI: 4684); neuropilinas (p. ej., NRP1 (CD304, VEGF165R), NRP2 (VEGF165R2); ident. del gen de NCBI: 8828, 8829); tirosina quinasas de receptores neurotróficos (p. ej., NTRK1 (TRKA), NTRK2 (TRKB), NTRK3 (TRKC); ident. del gen de NCBI: 4914, 4915, 4916); proteína activadora de NFkB (NKAP; ident. de gen del NCBI: 79576); quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9; ident. de gen del NCBI: 91754); pirin de la familia NLR que contiene dominio 3 (NLRP3, NALP3; ident. de gen del NCBI: 114548); receptores de muesca (p. ej., NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; ident. del gen de NCBI: 4851, 4853, 4854, 4855); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; ident. de gen del NCBI: 4893); factor nuclear kappa B (NFkB1, NFkB2; ident. del gen de NCBI: 4790, 4791); estimuladores de factor nuclear, eritroide 2 tipo 2 (NFE2L2; NRF2; ident. de gen del NCBI: 4780); receptor nuclear subfamilia 4, grupo A, miembro 1 (NR4A1; ident. de gen del NCBI: 3164); nucleolina (NCL; ident. de gen del NCBI: 4691); nucleofosmina 1 (NPM1; ident. de gen del NCBI: 4869); oligomerización de unión al nucleótido que contiene dominio 2 (NOD2; ident. de gen del NCBI: 64127); nudix hidrolasa 1 (NUDT1; ident. de gen del NCBI: 4521); O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT; ident. de gen del NCBI: 4255); receptor de opioides delta 1 (OPRD1; ident. de gen del NCBI: 4985); ornitina decarboxilasa 1 (ODC1; ident. de gen del NCBI: 4953); oxoglutarato deshidrogenasa

(OGDH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4967); hormona paratiroidea (PTH; ident. de gen del NCBI: 5741); PD-L1 (CD274; ident. de gen del NCBI: 29126); periostina (POSTN; ident. de gen del NCBI: 10631); receptores activados por proliferadores de peroxisoma (p. ej., PPARA (PPAR alfa), PPARD (PPAR delta), PPARG (PPAR gamma); idents. del gen de NCBI: 5465, 5467, 5468); homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN; ident. de gen del NCBI: 5728); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasas (PIK3CA (PI3K alfa), PIK3CB (PI3K beta), PIK3CD (PI3K delta), PIK3CG (PI3K gamma); idents. del gen de NCBI: 5290, 5291, 5293, 5294); fosfolipasas (p. ej., PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; idents. del gen de NCBI: 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); serina/treonina quinasas de pim protooncogén (p. ej., PIM1, PIM2, PIM3; idents. del gen de NCBI: 5292, 11040, 415116); factor de crecimiento placentario (PGF; ident. de gen del NCBI: 5228); activador de plasminógeno, uroquinasa (PLAU, u-PA, ATF; ident. de gen del NCBI: 5328); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (p. ej., PDGFRA (CD140A, PDGFR2), PDGFRB (CD140B, PDGFR1); idents. del gen de NCBI: 5156, 5159); plexina B1 (PLXNB1; ident. de gen del NCBI: 5364); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); quinasa similar a polo 1 (PLK1; ident. de gen del NCBI: 5347); poli(ADP-ribosa) polimerasas (p. ej., PARP1, PARP2, PARP3; idents. del gen de NCBI: 142, 10038, 10039); proteína policomb EED (EED; ident. de gen del NCBI: 8726); porcupina O-aciltransferasa (PORCN; ident. de gen del NCBI: 64840); regulador de transcripción del receptor nuclear PRAME (PRAME; ident. de gen del NCBI: 23532); proteína de premelanosoma (PMEL; ident. de gen del NCBI: 6490); receptor de progesterona (PGR; ident. de gen del NCBI: 5241); muerte celular

programada 1 (PDCD1, PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, CD273, PD-L2; ident. de gen del NCBI: 80380); prominin 1 (PROM1 CD133; ident. de gen del NCBI: 8842); leucemia promielocítica (LPM; ident. de gen del NCBI: 5371); prosaposina (PSAP; ident. de gen del NCBI: 5660); receptor 4 de prostaglandina E (PTGER4; ident. de gen del NCBI: 5734); prostaglandina E sintasa (PTGES; ident. de gen del NCBI: 9536); sintasas de prostaglandina-endoperóxido (PTGS1 (COX1), PTGS2 (COX2); ident. de gen del NCBI: 5742, 5743); subunidad de proteasoma 20S beta 9 (PSMB9; ident. de gen del NCBI: 5698); metiltransferasas de proteína arginina (p. ej., PRMT1, PRMT5; ident. de gen del NCBI: 3276, 10419); proteína quinasa N3 (PKN3; ident. de gen del NCBI: 29941); proteína fosfatasa 2A (PPP2CA; ident. de gen del NCBI: 5515); proteína tirosina quinasa 7 (inactiva) (PTK7; ident. de gen del NCBI: 5754); receptores de proteína tirosina fosfatasa (PTPRB (PTPB), PTPRC (CD45R); ident. de gen del NCBI: 5787, 5788); protimosina alfa (PTMA; ident. de gen del NCBI: 5757); purina nucleósido fosforilasa (PNP; ident. de gen del NCBI: 4860); receptor purinérgico P2X 7 (P2RX7; ident. de gen del NCBI: 5027); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés, CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); protooncogén Raf-1, serina/treonina quinasa (RAF1; c-Raf; ident. de gen del NCBI: 5894); receptor gamma huérfano relacionado con RAR (RORC; ident. de gen del NCBI: 6097); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RHOC); ident. de gen del NCBI: 389); homólogo de ras, unión a mTORC1 (RHEB; ident. de gen del NCBI: 6009); correpresor transcripcional RB 1 (RB1; ident. de gen del NCBI: 5925); proteína serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1; ident. de gen del NCBI: 8737); proto-oncogén ret (RET; ident. de gen del NCBI: 5979); transcritos tempranos del ácido retinoico (p. ej., RAET1E,

RAET1G, RAET1L; idents. del gen de NCBI: 135250, 154064, 353091); receptores de ácido retinoico alfa (p. ej., RARA, RARG; idents. del gen de NCBI: 5914, 5916); receptores de retinoides X (p. ej., RXRA, RXRB, RXRG; idents. del gen de NCBI: 6256, 6257, 6258); proteína quinasas que contiene hélice superenrollada asociada a Rho (p. ej., ROCK1, ROCK2; idents. del gen de NCBI: 6093, 9475); proteína ribosómica S6 quinasa B1 (RPS6KB1, S6K-beta 1; ident. de gen del NCBI: 6198); proteína de dedo de anillo 128 (RNF128, GRAIL; ident. de gen del NCBI: 79589); protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa (ROS1;; ident. de gen del NCBI: 6098); células NK de CAR alogénicas dirigidas a receptor de guía indirecto 4 (ROBO4; ident. de gen del NCBI: 54538); factor de transcripción de la familia RUNX 3 (RUNX3; ident. de gen del NCBI: 864); proteína A9 de unión al calcio S100 (S100A9; ident. de gen del NCBI: 6280); proteína 2 relacionada frizzled secretada (SFRP2; ident. de gen del NCBI: 6423); fosfoproteína secretada 1 (SPP1; ident. de gen del NCBI: 6696); miembro 1 de la familia 1A de secretoglobina (SCGB1A1; ident. de gen del NCBI: 7356); selectinas (p. ej., SELE, SELL (CD62L), SELP (CD62); idents. del gen de NCBI: 6401, 6402, 6403); semaforina 4D (SEMA4D; CD100; ident. de gen del NCBI: 10507); lectinas tipo Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC7 (CD328), SIGLEC9 (CD329), SIGLEC10; ident. de gen del NCBI: 27036, 27180, 89790); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, CD172A; ident. de gen del NCBI: 140885); transductor de señal y activador de transcripción (p. ej., STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; idents. del gen de NCBI: 6772, 6774, 6776, 6777); sirtuina -3 (SIRT3; ident. de gen del NCBI: 23410); miembros de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAM) de señalización (p. ej., SLAMF1 (CD150), SLAMF6 (CD352), SLAMF7 (CD319), SLAMF8 (CD353), SLAMF9; idents. del gen de NCBI: 56833, 57823, 89886, 114836); miembro 6 de la familia similar a SLIT y NTRK (SLITRK6;

ident. de gen del NCBI: 84189); receptor de clase frizzled y smoothened (SMO; ident. de gen del NCBI: 6608); epóxido hidrolasa 2 soluble (EPHX2; ident. de gen del NCBI: 2053); miembros de la familia de portadores de solutos (p. ej., SLC3A2 (CD98), SLC5A5, SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2 (LAT4), SLC44A4; ident. del gen de NCBI: 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); receptores de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; ident. del gen de NCBI: 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); molécula de señalización hedgehog sónica (SHH; ident. de gen del NCBI: 6469); factor de transcripción Sp1 (SP1; ident. de gen del NCBI: 6667); esfingosina quinasas (p. ej., SPHK1, SPHK2; ident. del gen de NCBI: 8877, 56848); receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1PR1, CD363; ident. de gen del NCBI: 1901); tirosina quinasa asociada con bazo (SYK; ident. de gen del NCBI: 6850); factor 1 del factor de corte y empalme 3B (SF3B1; ident. de gen del NCBI: 23451); protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora (SRC; ident. de gen del NCBI: 6714); establina 1 (STAB1 CLEVER-1; ident. de gen del NCBI: 23166); miembro 1 de la familia STEAP (STEAP1; ident. de gen del NCBI: 26872); esteroide sulfatasa (STS; ident. de gen del NCBI: 412); interactor de cGAMP de respuesta al estimulador de interferón 1 (STING1; ident. de gen del NCBI: 340061); superóxido dismutasa 1 (SOD1, ALS1; ident. de gen del NCBI: 6647); supresores de señalización de citocinas (SOCS1 (CISH1), SOCS3 (CISH3); ident. de gen del NCBI: 8651, 9021); sinapsina 3 (SYN3; ident. de gen del NCBI: 8224); sindecano 1 (SDC1, CD138, sindecano; ident. de gen del NCBI: 6382); sinucleína alfa (SNCA, PARK1; ident. de gen del NCBI: 6622); dominio de mucina e inmunoglobulina de células T que contienen 4 (TIMD4, SMUCKLER; ident. de gen del NCBI: 91937); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptores de taquiquinina (p. ej., TACR1, TACR3; ident. de gen del NCBI:

6869, 6870); quinasa de unión a TANK 1 (TBK1; ident. de gen del NCBI: 29110); tanquirasa (TNKS; ident. de gen del NCBI: 8658); factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA, subunidad B de la ARN polimerasa I (TAF1B; ident. de gen del NCBI: 9014); factor T de transcripción de caja T (TBXT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 6862); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PAPR7; ident. de gen del NCBI: 25976); proteína tirosina quinasa tec (TEC; ident. de gen del NCBI: 7006); receptor tirosina quinasa TEK (TEK, CD202B, TIE2; ident. de gen del NCBI: 7010); telomerasa transcriptasa inversa (TERT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7015); tenascina C (TNC; ident. de gen del NCBI: 3371); tres exonucleasas de reparación principal (p. ej., TREX1, TREX2; ident. de gen del NCBI: 11277, 11219); trombomodulina (TBD, CD141; ident. de gen del NCBI: 7056); timidina quinasas (p. ej., TK1, TK2; ident. del gen de NCBI: 7083, 7084); timidina fosforilasa (TYMP; ident. de gen del NCBI: 1890); timidilato sintetasa (TYMS; ident. de gen del NCBI: 7298); receptor de la hormona tiroidea (THRA, THRB; ident. del gen de NCBI: 7606, 7608); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR; ident. de gen del NCBI: 7253); miembros de la superfamilia de TNF (p. ej., TNFSF4 (OX40L, CD252), TNFSF5 (CD40L), TNFSF7 (CD70), TNFSF8 (CD153, CD30L), TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L), TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14 (CD258, LIGHT), TNFSF18 (GITRL); ident. del gen de NCBI: 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); receptores tipo toll (p. ej., TLR1 (CD281), TLR2 (CD282), TLR3 (CD283), TLR4 (CD284), TLR5, TLR6 (CD286), TLR7, TLR8 (CD288), TLR9 (CD289), TLR10 (CD290); ident. del gen de NCBI: 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); transferrina (TF; ident. de gen del NCBI: 7018); receptor de transferrina (TFRC,

CD71; ident. de gen del NCBI: 7037); factores de crecimiento transformante (p. ej., TGFA, TGFB1; ident. de gen del NCBI: 7039, 7040); receptores del factor de crecimiento transformante (p. ej., TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3; ident. de gen del NCBI: 7046, 7048, 7049); proteína transformante E7 (E7; ident. de gen del NCBI: 1489079); transglutaminasa 5 (TGM5; ident. de gen del NCBI: 9333); miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico receptor potencial transitorio (TRPV1, VR1; ident. de gen del NCBI: 7442); dominio de inmunoglobulina y transmembrana que contiene 2 (TMIGD2, CD28H, IGPR1; ident. de gen del NCBI: 126259); receptores desencadenantes expresado en células mieloides (p. ej., TREM1 (CD354), TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209, 54210); trofinina (TRO, MAGED3; ident. de gen del NCBI: 7216); glicoproteína de trofoblastos (TPBG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7162); triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2; ident. de gen del NCBI: 6999); triptófano hidroxilasas (p. ej., TPH1, TPH2; ident. de gen del NCBI: 7166, 121278); transductor de señal de calcio asociado a tumores 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); factor de necrosis tumoral (TNF; ident. de gen del NCBI: 7124); miembros de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., TNFRSF1A (CD120a), TNFRSF1B (CD120b), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (CD95, FAS receptor), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (CD137, 4-1BB), TNFRSF10A (CD261), TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFR13C (, CD268, BAFFR), TNFRSF14 (CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17 (CD269, BCMA), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25; ident. del gen de NCBI: 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); proteína tumoral p53 (TP53; ident.

de gen del NCBI: 7157); supresor de tumor 2, regulador de calcio mitocondrial (TUSC2; ident. de gen del NCBI: 11334); proteína tirosina quinasa TYRO3 (TYRO3; BYK; ident. de gen del NCBI: 7301); tirosinasa (TYR; ident. de gen del NCBI: 7299); tirosina hidroxilasa (TH; ident. de gen del NCBI: 7054); tirosina quinasa con dominios similares a la inmunoglobulina y similares a EGF 1 (p. ej., TIE1, TIE1; ident. de gen del NCBI: 7075); proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (PTPN11, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781); enzima conjugadora de ubiquitina E2 I (UBE2I, UBC9; ident. de gen del NCBI: 7329); ubiquitina C-terminal hidrorasa L5 (UCHL5, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 51377); peptidasa 7 específica de ubiquitina (USP7; ident. de gen del NCBI: 7874); enzima activadora 1 modificadora del tipo ubiquitina (UBA1; ident. de gen del NCBI: 7317); proteínas de unión UL16 (p. ej., ULBP1, ULBP2, ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465, 80328, 80328); proteína que contiene valosina (VCP, CDC48; ident. de gen del NCBI: 7415); molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1, CD106; ident. de gen del NCBI: 7412); factores de crecimiento endotelial vascular (p. ej., VEGFA; VEGFB; ident. de gen del NCBI: 7422, 7423); vimentina (VIM, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7431); receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7421); inhibidor de la activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7-H4; ident. de gen del NCBI: 79679); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, VISTA, B7-H5; ident. de gen del NCBI: 64115); punto de control quinasa WEE1 G2 (WEE1; ident. de gen del NCBI: 7465); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; RECQ3; ident. de gen del NCBI: 7486); factor de transcripción WT1 (WT1; ident. de gen del NCBI: 7490); regulador de transcripción que contiene dominio WW 1 (WWTR1; TAZ; ident. de gen del NCBI: 25937); ligando 1 de quimocina motivo X-C (XCL1, ATAC; ident. de gen del NCBI: 6375); receptor 1 de quimiocina motivo X-C (XCR1, GPR5,

CCXCR1; ident. de gen del NCBI: 2829); regulador transcripcional asociado al Yes1 (YAP1; ident. de gen del NCBI: 10413); proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70; ident. de gen del NCBI: 7535).

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un agente dirigido a 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); receptor de adenosina A_{2A} (ADORA2A; ident. de gen del NCBI: 135); receptor de adenosina A_{2B} (ADORA2B; ident. de gen del NCBI: 136); receptor 8 de quimiocinas motivo C-C (CCR8, CDw198; ident. de gen del NCBI: 1237); proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa); ident. de gen del NCBI: 1606); tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3, CD135; ident. de gen del NCBI: 2322); proteína asociada a la integrina (IAP, CD47; ident. de gen del NCBI: 961); interleucina-2 (IL2; ident. de gen del NCBI: 3558); receptor de interleucina 2 (IL2RA, IL2RB, IL2RG; ident. del gen de NCBI: 3559, 3560, 3561); virus del sarcoma de rata Kirsten (KRAS, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3845; que incluyen mutaciones, tales como KRAS G12C o G12D); proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1) (también denominada quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1), ident. del gen del NCBI: 11184); regulador de apoptosis de la secuencia 1 de leucemia de células mieloides (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad delta catalítica (PIK3CD; ident. de gen del NCBI: 5293); ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274; ident. del gen de NCBI: 29126); proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); protooncogén c-KIT (KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, por sus siglas en inglés, CD172A; ident. de gen del NCBI:

140885); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PARP7; ident. de gen del NCBI: 25976); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 (TREM1; ident. de gen del NCBI: 54210); receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209); transductor 2 de señal de calcio asociado al tumor (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF4, CD134, OX40; ident. de gen del NCBI: 7293); miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF9, 4-1BB, CD137; ident. de gen del NCBI: 3604); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18, CD357, GITR; ident. de gen del NCBI: 8784); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; ident. de gen del NCBI: 7486); proteína con dedos de zinc helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI: 22807).

En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidor y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimulador. El bloqueo o la inhibición de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores pueden regular positivamente la activación de células T o células NK y evitar el escape inmunológico de células cancerosas dentro del microentorno tumoral. La activación o estimulación de punto de regulación inmunitario estimuladores puede aumentar el efecto de los inhibidores de punto de regulación inmunitario en los agentes terapéuticos contra el cáncer. En algunas modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (*p. ej.*, revisadas en Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.*

(2018) 37:110). En algunas modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (*p. ej.*, revisadas en Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 y Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688). La inhibición de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos (*p. ej.*, revisado en Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146).

“Profármaco”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un derivado de un fármaco que al administrarse al cuerpo humano se convierte en el fármaco parental de acuerdo con alguna ruta química o enzimática. Los ejemplos de proteínas o receptores de punto de control inmunitario incluyen CD27 (ident. del gen del NCBI: 939), CD70 (ident. del gen del NCBI: 970); CD40 (ident. del gen del NCBI: 958), CD40LG (ident. del gen del NCBI: 959); CD47 (ident. del gen del NCBI: 961), SIRPA (ident. del gen del NCBI: 140885); CD48 (SLAMF2; ident. de gen del NCBI: 962), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H; ident. de gen del NCBI: 126259), CD84 (LY9B, SLAMF5; ident. de gen del NCBI: 8832), CD96 (ident. del gen del NCBI: 10225), CD160 (ident. del gen del NCBI: 11126), MS4A1 (CD20; ident. de gen del NCBI: 931), CD244 (SLAMF4; ident. de gen del NCBI: 51744); CD276 (B7H3; ident. de gen del NCBI: 80381); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, B7H5, VISTA; ident. de gen del NCBI: 64115); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11, por sus siglas en inglés, VSIG3; ident. de gen del NCBI: 152404); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6; ident. de gen del NCBI: 374383); proteína 2 que asocia HERV-

H LTR (HHLA2, por sus siglas en inglés, B7H7; ident. de gen del NCBI: 11148); coestimulador de células T inducible (ICOS, por sus siglas en inglés, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando del coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2; ident. de gen del NCBI: 23308); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, por sus siglas en inglés, OX40; ident. de gen del NCBI: 7293); miembro 4 de la superfamilia del TNF (TNFSF4, por sus siglas en inglés, OX40L; ident. de gen del NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; ident. de gen del NCBI: 943), TNFSF8 (CD30L; ident. de gen del NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; ident. de gen del NCBI: 8797), TNFRSF9 (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), TNFSF9 (CD137L; ident. de gen del NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10 (TRAIL; ident. de gen del NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; ident. de gen del NCBI: 8764), TNFSF14 (HVEML; ident. de gen del NCBI: 8740); CD272 (linfocitos B y T asociados (BTLA, por sus siglas en inglés); ident. de gen del NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; ident. de gen del NCBI: 608), TNFSF13B (BAFF; ident. de gen del NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; ident. de gen del NCBI: 8784), TNFSF18 (GITRL; ident. de gen del NCBI: 8995); secuencia A relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICA; ident. de gen del NCBI: 100507436); secuencia B relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICB; ident. de gen del NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; ident. de gen del NCBI: 29126); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1; ident. de gen del NCBI: 5133); proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); CD80 (B7-1; ident. de gen del NCBI: 941), CD28 (ident. del gen del NCBI: 940); molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112; ident. de gen del NCBI: 5819); CD226 (DNAM-1; ident. de gen del NCBI: 10666); molécula de

adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés, CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4; ident. de gen del NCBI: 91937); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3; ident. de gen del NCBI: 84868); galectina 9 (LGALS9, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3965); gen 3 de activación de linfocitos (LAG3, CD223; ident. de gen del NCBI: 3902); miembro 1 de la familia de moléculas señalizadoras de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150; ident. de gen del NCBI: 6504); antígeno de linfocito 9 (LY9, CD229, SLAMF3; ident. de gen del NCBI: 4063); miembro 6 de la familia de SLAM (SLAMF6, CD352; ident. de gen del NCBI: 114836); miembro 7 de la familia de SLAM (SLAMF7, CD319; ident. de gen del NCBI: 57823); proteína 1 de unión a UL16 (ULBP1; ident. de gen del NCBI: 80329); proteína 2 de unión a UL16 (ULBP2; ident. de gen del NCBI: 80328); proteína 3 de unión a UL16 (ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4; ident. de gen del NCBI: 135250); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5; ident. de gen del NCBI: 353091); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6; ident. de gen del NCBI: 154064); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1; ident. de gen del NCBI: 3811, *p. ej.*, lirilumab (IPH-2102, IPH-4102); receptor C1 similar a la lectina de células destructoras (NLRC1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 3821); receptor K1 similar a la lectina de células destructoras (KLRK1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 22914); receptor C2 similar a la lectina de células

destructoras (KLRC2, CD159c, NKG2C; ident. de gen del NCBI: 3822); receptor C3 similar a la lectina de células destructoras (KLRC3, NKG2E; ident. de gen del NCBI: 3823); receptor C4 similar a la lectina de células destructoras (KLRC4, NKG2F; ident. de gen del NCBI: 8302); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1; ident. de gen del NCBI: 3802); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2; ident. de gen del NCBI: 3803); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3; ident. de gen del NCBI: 3804); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1; ident. de gen del NCBI: 3824); receptor similar a lectina de células destructoras G1 (KLRG1); CLEC15A, MAFA, 2F1; ident. de gen del NCBI: 10219); lectina 7 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC7; ident. de gen del NCBI: 27036); y lectina 9 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC9; ident. de gen del NCBI: 27180).

En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11,

VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionadas en la presente descripción se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (RVP) (RVP, CD155). Ver, *p. ej.*, Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1, CD94), receptor G1 similar a la lectina de células destructoras (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 7 (SIGLEC7); y lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 9 (SIGLEC9). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células NK. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). Ver, p. ej., Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75; Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; y Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de LAG3.

Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, zalifrelimab (AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002 (biosimilar de ipilimumab), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, cosibelimab (CK-301), sasanlimab (PF-06801591), tislelizumab (BGB-A317), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, retifanlimab (MGA-012), BI-754091, balstilimab (AGEN-2034), AMG-404, toripalimab (JS-001), cetrelimab (JNJ-63723283), genolimzumab (CBT-501), LZM-009, prolgolimab (BCD-100), losapolimab (LY-3300054), SHR-1201, camrelizumab (SHR-1210), Sym-021, budigalimab (ABBV-181), PD1-PIK, BAT-1306, avelumab

(MSB0010718C), CX-072, CBT-502, dostarlimab (TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), envafolimab (KN-035), sintilimab (IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, zimberelimab (AB122), spartalizumab (PDR-001), y compuestos descritos en WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, o WO2018195321, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), TAK-252 (PD-1/OX40L), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), FS-118 (LAG-3/PD-L1), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), bintrafusp alfa (M7824; dominio de PD-L1/TGF β -EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) e INBRX-105 (4-1BB/PDL1). En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es un inhibidor de molécula pequeña, tal como CA-170, GS-4224, GS-4416 y leztinib (GNS-1480; PD-L1/EGFR).

Los ejemplos de inhibidores de TIGIT que pueden coadministrarse incluyen tiragolumab (RG-6058), vibostolimab, domvanalimab, domovanalab (AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902, o etigilimab.

Los ejemplos de inhibidores de LAG3 que pueden coadministrarse incluyen leramilimab (LAG525).

La inhibición de la actividad de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos. Ver, p. ej., Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-

1146. En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de la actividad de Treg o un agente reductor de Treg. La inhibición o reducción de Treg puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de control inmunitario en agentes terapéuticos contra el cáncer.

En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de Treg. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede suprimir la migración de las Treg hacia el microentorno tumoral. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede reducir la función inmunosupresora de las Treg. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede modular el fenotipo celular e inducir la producción de citocinas proinflamatorias. Los inhibidores de Treg ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, CCR4 (ident. del gen NCBI: 1233) antagonistas y degradadores de proteínas de dedo de zinc de Ikaros (p. ej., Ikaros (IKZF1; ident. de gen del NCBI: 10320), Helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI: 22807), Aiolos (IKZF3; ident. de gen del NCBI: 22806), y Eos (IKZF4; ident. de gen del NCBI: 64375).

Los ejemplos degradadores de Helios que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, I-57 (Novartis) y compuestos descritos en WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759, y WO2021101919.

En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con uno o más agentes reductores de Treg. En algunas modalidades, el agente reductor de Treg es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg tiene actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC). En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg se diseña genéticamente de manera que posea una actividad de ADCC mejorada. En

algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Las dianas ilustrativas para los agentes reductores de Treg incluyen, pero no se limitan a, CD25 (IL2RA; ident. de gen del NCBI: 3559), CTLA4 (CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); GITR (TNFRSF18; ident. de gen del NCBI: 8784); 4-1BB (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), OX-40 (CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), LAG3 (CD223; ident. de gen del NCBI: 3902), TIGIT (ident. del gen NCBI: 201633), CCR4 (ident. del gen del NCBI: 1233), y CCR8 (ident. del gel NCBI: 1237).

En algunas modalidades, el inhibidor de Treg o agente reductor de Treg que puede coadministrarse comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une selectivamente a un receptor de superficie celular seleccionado del grupo que consiste en el receptor 4 de quimocina del motivo C-C (CCR4), el receptor 7 de quimocina del motivo C-C (CCR7), el receptor 8 de quimocina del motivo C-C (CCR8), el receptor 4 de quimocina del motivo C-X-C (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1), sialil Lewis x (CD15s), CD27, ectonucleosida trifosfato difosfohidrolasa 1 (ENTPD1; CD39), receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo C (PTPRC; CD45), molécula 1 de adhesión celular neural (NCAM1; CD56), selectina L (SELL; CD62L), subunidad integrina alfa E (ITGAE; CD103), receptor 7 de interleucina (IL7R; CD127), ligando CD40 (CD40LG; CD154), receptor de folato alfa (FOLR1), receptor de folato beta (FOLR2), repetición rica en leucina que contiene 32 (LRRC32; GARP), dedo 2 de zinc de la familia IKAROS (IKZF2; HELIOS), coestimulador de células T inducibles (ICOS; CD278), activador de linfocitos 3 (LAG3; CD223), factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1), receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2; CD366; TIM3), inmunorreceptor de célula T

con dominios Ig e ITIM (TIGIT), miembro 1B de la superfamilia del receptor de TNF (CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) o una combinación de estos.

Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR8 de reducción de Treg que pueden administrarse incluyen, pero no se limitan a, JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb), S-531011 (Shionogi), FPA157 (Five Prime Therapeutics), SRF-114 (Surface Oncology), HBM1022 (Harbor BioMed), IO-1 (Oncurios), y los anticuerpos descritos en WO2021163064, WO2020138489, y WO2021152186.

Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR4 reductores de Treg que pueden administrarse incluyen mogamulizumab.

Inhibir, reducir o reprogramar células mieloides no estimuladoras en el microentorno tumoral puede mejorar las respuestas inmunitarias contra el cáncer (*ver p. ej.*, Binnewies *et al.*, *Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550; WO2016049641). Las dianas ilustrativas para agotar o reprogramar células mieloides no estimuladoras incluyen receptores desencadenantes expresados en células mieloides, TREM-1 (CD354, ident. del gen NCBI: 54210) e TREM-2 (ident. del gen del NCBI: 54209). En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con uno o más agentes de reducción o reprogramación de células mieloides, tales como un anticuerpo anti-TREM-1 (*p. ej.* PY159; los anticuerpos descritos en la patente núms. WO2019032624) o un anticuerpo anti-TREM-2 (*p. ej.*, PY314; anticuerpos descritos en WO2019118513).

Agonistas o activadores de cúmulo de diferenciación

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con agentes dirigido a

un marcador de grupo de diferenciación (CD). Los agentes dirigidos a marcador de CD ilustrativos que se pueden coadministrar incluyen, sin limitarse a, A6, AD-IL24, neratinib, tucatinib (ONT 380), mobocertinib (TAK-788), tesevatinib, trastuzumab (HERCEPTIN®), biosimilar de trastuzumab (HLX-02), margetuximab, BAT-8001, pertuzumab (Perjeta), pegfilgrastim, RG6264, zanidatamab (ZW25), cavatak, AIC-100, tagraxofusp (SL-401), vacuna de péptido de epítipo restringido de HLA-A2402/HLA-A0201, dasatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, mesilato de lenvatinib, ofranergen obadenovec, malato de cabozantinib, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, malato de sunitinib, derivados de pazopanib, AGX-73, rebastinib, NMS-088, clorhidrato de lucitanib, midostaurina, cediranib, dovitinib, sitravatinib, tivozanib, masitinib, regorafenib, dimesilato de olverembatinib (HQP-1351), cabozantinib, ponatinib, y L-malato de famitinib, CX-2029 (ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, asunercept (APG-101), APO-010, y compuestos descritos en WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386, WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480, WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, PCT/US2019/063091, WO19173692, WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, WO2018089628, WO2017096179, WO2018089628, WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, WO2018195321, WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669,

WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170, WO2020068752, Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8; y Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5).

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye inhibidores de moléculas pequeñas, tales como PBF-1662, BLZ-945, pemigatinib (INCB-054828), rogaratinib (BAY-1163877), AZD4547, roblitinib (FGF-401), clorhidrato de biquizartinib, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, avapritinib (BLU-285), ripretinib (DCC-2618), mesilato de imatinib, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, telatinib, vorolanib, GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, motixafortide (BL-8040), LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, mavorixafor (X4P-001-IO), plerixafor, CTX-5861, o REGN-5678 (PSMA/CD28).

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye agonistas de moléculas pequeñas, tales como la subunidad gamma del receptor de interleucina 2, eltrombopag, rintatolimod, poli-ICLC (NSC-301463), Riboxxon, Apoxxim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, eftozanermin alfa (ABBV-621), E-6887, motolimod, resiquimod, selgantolimod (GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, cobitolimod, tilsotolimod, litenimod, MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, y PUL-042.

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que puede coadministrarse incluye anticuerpos, tales como tafasitamab (MOR208; MorphoSys AG), inebilizumab (MEDI-551), obinutuzumab, IGN-002, biosimilar de rituximab (PF-05280586), varlilumab (CDX-1127), AFM-13 (CD16/CD30),

AMG330, otlertuzumab (TRU-016), isatuximab, felzartamab (MOR-202), TAK-079, TAK573, daratumumab (DARZALEX®), TTX-030, selicrelumab (RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, mitazalimab (JNJ-64457107), lenziluma, alemtuzuma, emactuzumab, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab), PRS-343 (CD-137/Her2), AFM-13 (CD16/CD30), mafodotina de belantamab (GSK-2857916), AFM26 (BCMA/CD16A), simlukafusp alfa (RG7461), urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343 (CD-137/HER2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), ramucirumab, CDX-0158, CDX-0159 y FSI-174, relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, fianlimab (REGN-3767), INCAGN2385, encelimab (TSR-033), atipotuzumab, BrevaRex (Mab-AR-20.5), MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, lirilumab (IPH-2102), lacutamab (IPH-4102), monalizumab, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6), yodo(131I) apamistamab (131I-BC8 (lomab-B)), MEDI0562 (tavolixizumab), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, denosumab, BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, pepinemab (VX-15), vopratelimab (JTX-2011), GSK3359609, cobolimab (TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390, y compuestos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628.

En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede administrar conjuntamente incluye tratamientos celulares, tales como CD19-ARTEMIS, TBI-1501, células CTL-119 huCART-19 T, I iso-cel, lisocabtagen maraleucel (JCAR-017), axicabtagen ciloleucel (KTE-C19, Yescarta®), axicabtagen ciloleucel (KTE-X19), US7741465, US6319494, UCART-19, tabelecleucel (EBV-CTL), T tisagenlecleucel-T (CTL019), células T que expresan CD19CAR-CD28-

CD3zeta-EGFRt, terapia con células CAR T armada de CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda de células B, Universidad Kebangsaan de Malasia), terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda/linfoma no Hodgkin, University Hospital Heidelberg), terapia con células CAR T anti-CD19 (expresión IL-6 silenciada, cáncer, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, células anti-CD19-STAR-T, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales (leucemia linfocítica crónica/linfomas de células B), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), Tn/mem que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, tisagenlecleucel-T, CART-19, tisagenlecleucel (CTL-019)), terapia con células CAR T anti-CD20 (linfoma no Hodgkin), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), WZTL-002 células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales, ICG-132 (CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38 dual, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, terapia con células T con inactivación de genes dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, terapia con células T con inactivación génica dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), AUTO-2, terapia con células T anti-BCMA CAR, Descartes-011, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01 (NKG2D

LIGAND MODULATOR), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, anti-CD276 CART, y terapias descritas en WO2012079000 o WO2017049166.

Inhibidores de cúmulo de diferenciación 47 (CD47)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de CD47 (IAP, MER6, OA3; ident. de gen del NCBI: 961). Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado o un agente bloqueador de CD47, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 y TTI-621. Los anticuerpos anti-CD47 ilustrativos adicionales incluyen CC-90002, magrolimab (Hu5F9-G4), AO-176 (Vx-1004), letaplimab (IBI-188) (letaplimab), lemozoparlimab (TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, o compuestos descritos en WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366,

WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188, y WO2020009725. En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M, o SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154). En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es magrolimab.

En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD47, tal como IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33), TG-1801 (NI-1701), o NI-1801.

Agentes dirigidos a SIRPa

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con un agente dirigido a SIRPa (ident. del gen del NCBI: 140885; UniProt P78324). Los ejemplos de agentes dirigidos a SIRPa incluyen inhibidores de SIRPa, tales como AL-008, RRx-001 y CTX-5861, y anticuerpos anti-SIRPa, tales como FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801 (SIRPa/PD-L1). Los agentes de uso dirigidos a SIRPa adicionales se describen, por ejemplo, en WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058,

WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 y WO2020068752.

Agonistas de FLT3R

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de FLT3R. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con un ligando de FLT3. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con una proteína de fusión de FLT3L-Fc, *p. ej.*, como se describe en la patente núm. WO2020263830. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con GS-3583 o CDX-301. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con GS-3583.

Agonistas o activadores del miembro de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), *p. ej.*, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. del gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen

del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

Los anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI6469, MEDI6383, tavolixizumab (MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

Los anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

Los anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN-2373 y ADG-106.

En algunas modalidades se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF17 (BCMA) GSK-2857916.

Los anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y aquellos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, *p. ej.*, en WO2017096179 y WO2018008628.

Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a miembros de la familia TNFRSF que pueden coadministrarse incluyen PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), plamotamab (XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), y IMM-0306 (CD47/CD20).

Acopladores biespecíficos de células T

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un acoplador de células T biespecífico (*p. ej.*, que no tiene un Fc) o un anticuerpo biespecífico anti-CD3 (*p. ej.*, que tiene un Fc). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 o BiTE ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen duvortuxizumab (JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), AMG-160 (PSMA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (cadherinas/CD3), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819 (heme/CD3), JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757

(DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), blinatumomab (CD19/CD3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), ERY974 (GPC3/CD3), GEMoab (CD3/PSCA), RG6026 (CD20/CD3), RG6194 (HER2/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123), JNJ-9383 (MGD-015), AMG-424 (CD38/CD3), tidutamab (XmAb-18087 (SSTR2/CD3)), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), tidutamab (XmAb-18087; SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), mosunetuzumab (RG-7828; CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/ErbB2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD3 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores biespecíficos de células T ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD3 y un antígeno asociado al tumor como se describe en la presente descripción, incluyen, *p. ej.*, CD19 (*p. ej.*, blinatumomab); CD33 (*p. ej.*, AMG330); CEA (*p. ej.*, MEDI-565); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) 17 de mayo;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 03 de agosto de 2017;8(35):57964-57980); y EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 10 de septiembre de 2017;403:224-230).

Acopladores de células destructoras naturales (NK, por sus siglas en inglés) bi y triespecíficas

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con un acoplador de células NK biespecíficas (BiKE) o un acoplador de células NK triespecíficas (TriKE) (*p. ej.*, que no tiene un Fc) o anticuerpo biespecífico (*p. ej.*, que tiene un Fc) contra un receptor de activación de células NK, *p. ej.*, CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor similar a la lectina tipo C de células destructoras (NKp65, NKp80), receptor FcγR Fc (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (*p. ej.*, 2B4, SLAMF6 y SLAMF7), receptores similares a la inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD16 ilustrativos, BiKEs o TriKEs que pueden coadministrarse incluyen AFM26 (BCMA/CD16A) y AFM-13 (CD16/CD30). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al tumor como se describen en la presente descripción, que incluyen, *p. ej.*, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, gangliósido GD2, HER2/neu, HLA clase II y FOLR1. BiKE y TriKE se describen, *p. ej.*, en Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54.

Inhibidores del regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia

BCL2 (MCL1)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor del regulador de la apoptosis de MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; ident. de gen del NCBI: 4170). Los ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen tapotoclax (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419, GS-9716 y los descritos en WO2018183418, WO2016033486 y WO2017147410.

Inhibidores de SHP2

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781). Los ejemplos de inhibidores de SHP2 incluyen TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, y los descritos en WO2018172984 y WO2017211303.

Inhibidores y degradadores de la quinasa 1 progenitora

hematopoyética (HPK1)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184). Los ejemplos de inhibidores de la quinasa progenitora

hematopoyética 1 (HPK1) incluyen, sin limitarse a, aquellos descritos en WO2020092621, WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018049152, WO2020092528, WO2016205942, WO2016090300, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152, y WO2016090300.

Inhibidores de quinasa que regula la señal de apoptosis (ASK)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con un inhibidor de ASK, *p. ej.*, una proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; ident. de gen del NCBI: 4217). Los ejemplos de inhibidores de ASK1 incluyen los descritos en WO2011008709 (Gilead Sciences) y WO 2013112741 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ident. de gen del NCBI: 695). Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 y TAS-5315.

Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; ident. de gen del NCBI: 983); quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); ident. de gen del NCBI: 1017); quinasa dependiente de ciclina 3 (CDK3; ident. de gen del NCBI: 1018); quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; ident. de gen del NCBI: 1019); quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; ident. de gen del NCBI: 1021); quinasa dependiente de ciclina 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; ident. de gen del NCBI: 1022), o quinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; ident. de gen del NCBI: 1025). Los inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y/o 9 incluyen abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, samuraciclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, hidrato de simurosertib (TAK931) y TG-02.

Inhibidores del receptor con dominio de discoidina (DDR)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se combinan con un inhibidor de la tirosina quinasa 1 del receptor del dominio de discoidina (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; ident. de gen del NCBI: 780); y/o receptor tirosina quinasa 2 con dominio de discoidina (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; ident. de gen del NCBI: 4921). Los ejemplos de inhibidores de DDR

incluyen dasatinib y los descritos en WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un conjugado de ligando de ligasa de E3. Tales conjugados tienen una entidad de unión a la proteína diana y una entidad de unión a la ligasa E3 (*p. ej.*, un inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP) (*p. ej.*, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce y sobreviviente) una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 Von Hippel-Lindau (VHL), una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 cereblon, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 de homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2, por sus siglas en inglés), y puede usarse para promover o aumentar la degradación de las proteínas diana, *p. ej.*, a través de la vía de la ubiquitina. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína descrita en la presente descripción, y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína seleccionada del protooncogén B Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; ident. de gen del NCBI: 868) y subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A; ident. de gen del NCBI: 3091). En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden un inhibidor de quinasa (*p. ej.*, un inhibidor de quinasa de moléculas pequeñas, *p. ej.*, de BTK y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. Ver, *p. ej.*, WO2018098280. En algunas

modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden una entidad de unión dirigida o unida a la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) (IRAK-4); fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF, por sus siglas en inglés, tal como c-RAF, A-RAF y/o B-RAF), c-Met/p38, o una proteína BRD; y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. Ver, *p. ej.*, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701. Los conjugados de ligando de ligasa E3 diana adicionales que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.*, en WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 y WO2018144649.

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una histona desacetilasa, *p. ej.*, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ident. del gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen abexinostat, ATY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, prácticamente inostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat, y entinostat.

Inhibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de

indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen BLV-0801, epacadostat, linrodostat (F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 y LY-3381916.

Inhibidores de quinasa de Janus (JAK)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de quinasa de Janus 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; ident. de gen del NCBI: 3716); quinasa de Janus 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; ident. de gen del NCBI: 3717); y/o quinasa de Janus 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; ident. de gen del NCBI: 3718). Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), maleato de ilginatinib (NS-018), pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793, y XL019.

Inhibidores de la proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una proteína LOXL1, *p. ej.*, (ident. del gen del NCBI: 4016), LOXL2 (ident. del gen del NCBI: 4017), LOXL3 (ident. del gen del NCBI: 84695), LOXL4 (ident. del gen del NCBI: 84171) y/o LOX (ident. del gen del NCBI: 4015). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen los

anticuerpos descritos en WO 2009017833 (Arresto Biosciences), WO 2009035791 (Arresto Biosciences) y WO 2011097513 (Gilead Biologics).

Inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una metalopeptidasa de matriz (MMP), *p. ej.*, un inhibidor de MMP1 (ident. del gen del NCBI: 4312), MMP2 (ident. del gen del NCBI: 4313), MMP3 (ident. del gen del NCBI: 4314), MMP7 (ident. del gen del NCBI: 4316), MMP8 (ident. del gen del NCBI: 4317), MMP9 (ident. del gen del NCBI: 4318); MMP10 (ident. del gen del NCBI: 4319); MMP11 (ident. del gen del NCBI: 4320); MMP12 (ident. del gen del NCBI: 4321), MMP13 (ident. del gen del NCBI: 4322), MMP14 (ident. del gen del NCBI: 4323), MMP15 (ident. del gen del NCBI: 4324), MMP16 (ident. del gen del NCBI: 4325), MMP17 (ident. del gen del NCBI: 4326), MMP19 (ident. del gen del NCBI: 4327), MMP20 (ident. del gen del NCBI: 9313), MMP21 (ident. del gen del NCBI: 118856), MMP24 (ident. del gen del NCBI: 10893), MMP25 (ident. del gen del NCBI: 64386), MMP26 (ident. del gen del NCBI: 56547), MMP27 (ident. del gen del NCBI: 64066) y/o MMP28 (ident. del gen del NCBI: 79148). Los ejemplos de inhibidores de MMP9 incluyen marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en WO 2012027721 (Gilead Biologics).

Inhibidores de vía de RAS y RAS

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de

protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; *también conocido como*, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; ident. de gen del NCBI: 3845); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; *también conocido como*, NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; ident. de gen del NCBI: 4893) o protooncogén HRAS, GTPasa (HRAS; *también conocido como*, CTLO; KRAS; HAMSV; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; ident. de gen del NCBI: 3265). Los inhibidores de Ras pueden inhibir Ras en ya sea el nivel del polinucleótido (*p. ej.*, inhibidor transcripcional) o del polipéptido (*p. ej.*, inhibidor enzimático de GTPasa). En algunas modalidades, los inhibidores dirigen una o más proteínas en la vía Ras, *p. ej.*, inhiben uno o más de EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT y mTOR. Los inhibidores de K-Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen sotorasib (AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1 (G12C), adagrasib (MRTX-849), ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), Compuesto 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y K-Ras(G12D)-péptidos inhibitorios selectivos, que incluyen KRpep-2 y KRpep-2d. Los inhibidores de ARNm de *KRAS* ilustrativos incluyen el adaptador anti-KRAS U1, AZD-4785, siG12D-LODER™ y exosomas siG12D. Los inhibidores de MEK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen binimetinib, cobimetinib, PD-0325901, pimasertib, RG-7304, selumetinib, trametinib, y los descritos más abajo y en la presente descripción. Los inhibidores de dímero Raf ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 y TAK-580. Los inhibidores de ERK ilustrativos que pueden coadministrarse

incluyen LHT-462, LY-3214996, MK-8353, ravoxertinib y ulixertinib. Los inhibidores de GTPasa Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen rigosertib. Los inhibidores de PI3K ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen idelalisib (Zydelig®), alpelisib, buparlisib, pictilisib, inavolisib (RG6114), ASN-003. Los inhibidores de AKT ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen capivasertib y GSK2141795. Los inhibidores de PI3K/mTOR ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen dactolisib, omipalisib, voxtalisib, gedatolisib, GSK2141795, GSK-2126458, inavolisib (RG6114), sapanisertib, ME-344, sirolimus (formulación nanoamorfa oral, cáncer), racemetirosina (TYME-88 (mTOR/citocromo P450 3A4)), temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, onatasertib (CC-223), SF-1126, y PQR-309 (bimiralisib). En algunas modalidades, los cánceres inducidos por Ras (*p. ej.*, NSCLC) que tienen mutaciones de CDKN2A pueden inhibirse mediante la coadministración del inhibidor de MEK selumetinib y el inhibidor de CDK4/6 palbociclib. *Ver, p. ej.*, Zhou, et al. *Cancer Lett.* 2017 Nov 1;408:130-137. También, K-RAS y N-RAS mutantes pueden reducirse mediante el inhibidor de ERBB1/2/4 irreversible neratinib. *Ver, p. ej.*, Booth, et al. *Cancer Biol Ther.* 2018 Feb 1;19(2):132-137.

Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la quinasa de proteína quinasa activada por mitogén 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; ident. de gen del NCBI: 5609). Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-

518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003 y refametinib.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, *p. ej.*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-subunidad alfa de quinasa catalítica (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-alfa, p110-alfa; ident. de gen del NCBI: 5290); subunidad beta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; ident. de gen del NCBI: 5291); subunidad gamma catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K gamma, PIK3, p110 gamma, p120-PI3K; ident. del gen: 5494); y/o subunidad delta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, ident. del gen del NCBI: 5293). En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K. Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmanina, ZSTK474, y los compuestos descritos en WO2005113556 (ICOS), WO2013/052699 (Gilead

Calistoga), WO2013116562 (Gilead Calistoga), WO2014100765 (Gilead Calistoga), WO2014100767 (Gilead Calistoga) y WO2014201409 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa del bazo (SYK)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa asociada a bazo (SYK, p72-Syk, ident. del gen del NCBI: 6850). Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406), gusacitinib (ASN-002), y los descritos en US8450321 (Gilead Connecticut) y US20150175616.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), *p. ej.*, un agonista de TLR1 (ident. del gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099), TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen DS-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052,

Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014056953 (Janssen), WO2014076221 (Janssen), WO2014128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics).

Un agonista de TLR7/TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262. Los agonistas de TLR8 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics).

Los agonistas de TLR9 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006,

IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 y PUL-042. Los ejemplos del agonista de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

Inhibidores de tirosina-quinasa (TKI)

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a receptores para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de TKI incluyen, sin limitación, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, famitinib L-malato, (MAC-4), tivoanib, TH-4000 y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR). Los agentes que dirigen EGFR ilustrativos incluyen neratinib, tucatinib (ONT-380), tesevatinib, mobocertinib (TAK-788), DZD-9008, varlitinib, abivertinib (ACEA-0010), EGF816 (nazartinib), olmutinib (BI-1482694), osimertinib (AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), lifirafenib (BGB-283), vectibix, lazertinib (LECLAZA®), y compuestos descritos en Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-

137. Los anticuerpos dirigidos a EGFR incluyen, sin limitación, modotuximab, cetuximab sarotalocan (RM-1929), seribantumab, necitumumab, depatuxizumab mafodotina (ABT-414), tomuzotuximab, depatuxizumab (ABT-806) y cetuximab.

Agentes quimioterapéuticos

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente quimioterapéutico o agente antineoplásico.

Como se usa en la presente descripción, el término “agente quimioterapéutico” o “quimioterapéutico” (o “quimioterapia” en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) significa abarcar cualquier compuesto químico no proteico (*p. ej.*, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodepa, carbocuna, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas, *p. ej.*, bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, que incluye topotecán de análogo sintético; briostatina, callistatina; CC-1065, que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, que incluye los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida,

mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodinos (*p. ej.*, caliqueamicina, especialmente, caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phil1), dinemicina que incluye dinemicina A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enediinos de cromoproteína relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrninomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como cladribina, pentostatina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; reforzadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como radio-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2,

verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; sabizabulina (Veru-111); análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triazicuona; 2,2',2''-triclorotriemetilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino); FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán); FOLFOXIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán), FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores. Tales agentes pueden conjugarse sobre un anticuerpo

o cualquier agente dirigido descrito en la presente descripción para crear un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) o conjugado de fármacos dirigidos.

Agentes antihormonales

También en la definición de “agente quimioterapéutico” se incluyen los agentes antihormonales tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés), inhibidores de la enzima aromatasa, antiandrógenos y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores.

Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen tamoxifeno (que incluye NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas adrenales. Los ejemplos incluyen 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®).

Los ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204, enobosarm (GTX-024), darolutamida e IONIS-AR-2.5Rx (antisentido).

Un antagonista del receptor de progesterona ilustrativo incluye onapristona. Los agentes dirigidos de progesterona adicionales incluyen TRI-CYCLEN LO (noretindrona + etinil estradiol), etinilestradiol normativo (Tri-Cyclen) y levonorgestel.

Agentes antiangiogénicos

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos que pueden coadministrarse incluyen ácido retinoide y derivados de este, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor 4 plaquetario, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados de las caparzones de cangrejo de las nieves), complejo de péptidoglicanos polisacáridos sulfatados (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz que incluyen análogos de prolina tales como ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA, por sus siglas en inglés), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, α,α' -dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3 h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor de metaloproteinasa-3 de pollo (ChIMP-3), quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina, fumagilina, tiomalato de sodio de oro, d-penicilamina, beta-1-anticolagenasa en suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o “CCA”, talidomida, esteroide angiostático, carboxi aminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasa tal como BB-94, inhibidores de S100A9 tal como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénesis incluyen anticuerpos, preferentemente, anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF, y Ang-1/Ang-2. Los

ejemplos de anticuerpos anti-VEGFA que pueden coadministrarse incluyen bevacizumab, vucacizumab, faricimab, dilpacimab (ABT-165; DLL4/VEGF), o navicixizumab (OMP-305B83; DLL4/VEGF).

Agentes antifibróticos

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antifibrótico. Los agentes antifibróticos que pueden coadministrarse incluyen los compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN, por sus siglas en inglés), así como los compuestos descritos en US4965288 relacionada con inhibidores de lisil oxidasa y sus usos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el depósito anormal de colágeno y US4997854 relacionada con compuestos que inhiben la LOX para el tratamiento de varios estados fibróticos patológicos, que se incorporan en la presente descripción como referencia. Los inhibidores ilustrativos adicionales se describen en US4943593 relacionada con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro-, o bromo-alilamina, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 relacionadas con 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina, y US 20040248871, que se incorporan en la presente descripción como referencia.

Los agentes antifibróticos ilustrativos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas y, con mayor particularidad, los que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, tal como las siguientes aminas primarias: emilenamamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; semicarbazida y derivados de urea; aminonitrilos tales como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas

tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteína lactona.

Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran las células. Los compuestos ilustrativos incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos de lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente D-penicilamina, y sus análogos tales como 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)ácido butanoico, sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato y sodio-4-mercaptobutanosulfinato trihidrato.

Agentes antiinflamatorios

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios ilustrativos incluyen, sin limitarse a, inhibidores de una o más arginasa (ARG1 (ident. del gen del NCBI: 383), ARG2 (ident. del gen del NCBI: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (ident. de NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI: 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI: 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11 (ident. del gen del NCBI: 770), CA12 (ident. del gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14 (ident. del gen del NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (PTGS1 COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742)),

prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ident. de gen del NCBI: 240), epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) y/o proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326). En algunas modalidades, el inhibidor es un inhibidor dual, *p. ej.*, un inhibidor dual de COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperoxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742) que pueden coadministrarse incluyen mofezolac, GLY-230 y TRK-700.

Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) que pueden coadministrarse incluyen diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, AP-101, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, DRGT-46, AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafen, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, NS-398, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib y zaltoprofeno. Los ejemplos de inhibidores duales de COX1/COX2 que pueden coadministrarse incluyen HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenac sódico, ATB-346, HP-5000. Los ejemplos de inhibidores duales de COX-2/anhidrasa carbónica (CA) que pueden coadministrarse incluyen polmacoxib e imrecoxib.

Los ejemplos de inhibidores de fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) que pueden coadministrarse incluyen LY3023703, GRC 27864, y los compuestos descritos en WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589,

WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793,
 WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799,
 WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771,
 WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444,
 WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535,
 WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618,
 WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250,
 WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987 y WO2008071173. Se ha
 descubierto además que la metformina reprime el eje COX2/PGE2/STAT3 y
 puede coadministrarse. Ver, *p. ej.*, Tong, *et al. Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; y
 Liu, *et al. Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46.

Los ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica (*p. ej.*, uno o más de CA1
 (ident. del gen del NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI:
 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B
 (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del
 gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI:
 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11 (ident. del gen del NCBI: 770),
 CA12 (ident. del gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14
 (ident. del gen del NCBI: 23632)) que pueden coadministrarse incluyen acetazolamida,
 metazolamida, dorzolamida, zonisamida, brinzolamida y diclorfenamida. Un inhibidor
 dual de COX-2/CA1/CA2 que puede coadministrarse incluye CG100649.

Los ejemplos de inhibidores de araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX;
 ident. de gen del NCBI: 240) que pueden coadministrarse incluyen meclofenamato
 sódico, zileuton.

Los ejemplos de inhibidores de epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2015148954. Los inhibidores duales de COX-2/SEH que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2012082647. Los inhibidores duales de SEH y amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2017160861.

Los ejemplos de inhibidores de la proteína quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, locus de progresión tumoral 2, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326) que pueden coadministrarse incluyen GS-4875, GS-5290, BHM-078 y los descritos en WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al.*, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; y Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61.

Agentes de oxigenación tumoral

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente que promueve o aumenta la oxigenación o reoxigenación del tumor, o previene o reduce la hipoxia del tumor. Los agentes ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, *p. ej.*, inhibidores del factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), tales como PT-2977, PT-2385; inhibidores de VEGF, tales como bevasizumab, IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab, LYN-00101, ABT-165; y/o una proteína portadora de oxígeno (*p. ej.*, un hemo-óxido nítrico y/o proteína de unión al oxígeno (HNOX,

por sus siglas en inglés)), tal como las proteínas OMX-302 y HNOX descritas en WO2007137767, WO2007139791, WO2014107171 y WO2016149562.

Agentes inmunoterapéuticos

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente inmunoterapéutico. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo. Los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen abagovomab, AB308, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, atezolizumab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, camidanlumab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, domvanalimab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®),

rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ubilituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, zimberelimab y 3F8. El rituximab puede usarse para tratar cánceres de células B indolentes, que incluyen linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de rituximab y agentes quimioterapéuticos es especialmente efectiva.

Los anticuerpos terapéuticos ilustrativos pueden etiquetarse o combinarse además con una partícula de radioisótopo tal como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos dirigidos a las proteínas o antígenos enumerados anteriormente y en la presente descripción. Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen gemtuzumab, brentuximab, belantamab (*p. ej.*, belantamab mafodotin), camidanlumab (*p. ej.*, camidanlumab tesirina), trastuzumab (*p. ej.*, trastuzumab deruxtecan; trasuzumab emtansina), inotuzumab, glembatumumab, anetumab, mirvetuximab (*p. ej.*, mirvetuximab soravtansina), depatuxizumab, vadastuximab, labetuzumab, ladiratuzumab (*p. ej.*, ladiratuzumab vedotin), loncastuximab (*p. ej.*, loncastuximab tesirina), sacituzumab (*p. ej.*, sacituzumab govitecán), datopotamab (*p. ej.*, datopotamab deruxtecán; DS-1062; Dato-DXd), patritumab (*p. ej.*, patritumab deruxtecán), lifastuzumab, indusatumab, polatuzumab (*p. ej.*, polatuzumab vedotin), pinatuzumab, coltuximab, upifitamab (*p. ej.*, upifitamab rilsodotin), indatuximab, milatuzumab, rovalpituzumab (*p. ej.*, rovalpituzumab tesirina),

enfortumab (*p. ej.*, enfortumab vedotin), tisotumab (*p. ej.*, tisotumab vedotin), tusamitamab (*p. ej.*, tusamitamab ravtansina), disitamab (*p. ej.*, disitamab vedotin), telisotuzumab vedotin (ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN151, IMGN529, IMGN632, IMGN853, IMGC936, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 y IMMU-140. Los ADC que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.*, en Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035 y en de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

Los agentes terapéuticos ilustrativos (*p. ej.*, agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen, sin limitarse a, monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una caliqueamicina, ansamitocina, maitansina o un análogo de estas (*p. ej.*, mertansina/emtansina (DM1), ravtansina/soravtansina (DM4)), una antraciclina (*p. ej.*, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina), agente reticulante de ADN de pirrolobenzodiazepina (PBD, por sus siglas en inglés) SC-DR002 (D6.5), duocarmicina, inhibidores de microtúbulos (MTI) (*p. ej.*, un taxano, un alcaloide vinca, una epotilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o dímero de esta, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), y otros agentes anticancerosos o antineoplásicos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico conjugado con el anticuerpo conjugado con fármacos es un inhibidor de topoisomerasa I (*p. ej.*, un análogo de camptotecina, tal como irinotecán o su metabolito activo SN38). En algunas modalidades, los

agentes terapéuticos (*p. ej.*, los agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen un inhibidor de punto de regulación inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de regulación inmunitario conjugado es un inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 (PDL1, PD-L1), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1) o CTLA4. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CTLA4 comprende BPI-002.

En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un transductor de señal de calcio asociado a tumor dirigido a un anticuerpo 2 (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; ident. de gen del NCBI: 4070). Los anticuerpos anti-TROP-2 ilustrativos incluyen, sin limitación, TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), datopotamab deruxtecan (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), sacituzumab govitecan (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), anti-TROP-2a (Oncoxx), anti-TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx), conjugado de anticuerpos anti-Trop2-SN38 humanizados (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), conjugado de anticuerpo-CLB-SN-38 anti-Trop2 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU)), 90Y-

DTPA-AF650 (Peking University First Hospital), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison), anticuerpo anti-Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech) y los descritos en WO2020016662 (Abmart), WO2020249063 (Bio-Thera Solutions), US20190048095 (Bio-Thera Solutions), WO2013077458 (LivTech/Chiome), EP20110783675 (Chiome), WO2015098099 (Daiichi Sankyo), WO2017002776 (Daiichi Sankyo), WO2020130125 (Daiichi Sankyo), WO2020240467 (Daiichi Sankyo), US2021093730 (Daiichi Sankyo), US9850312 (Daiichi Sankyo), CN112321715 (Biosion), US2006193865 (Immunomedics/Gilead), WO2011068845 (Immunomedics/Gilead), US2016296633 (Immunomedics/Gilead), US2017021017 (Immunomedics/Gilead), US2017209594 (Immunomedics/Gilead), US2017274093 (Immunomedics/Gilead), US2018110772 (Immunomedics/Gilead), US2018185351 (Immunomedics/Gilead), US2018271992 (Immunomedics/Gilead), WO2018217227 (Immunomedics/Gilead), US2019248917 (Immunomedics/Gilead), CN111534585 (Immunomedics/Gilead), US2021093730 (Immunomedics/Gilead), US2021069343 (Immunomedics/Gilead), US8435539 (Immunomedics/Gilead), US8435529 (Immunomedics/Gilead), US9492566 (Immunomedics/Gilead), WO2003074566 (Gilead), WO2020257648 (Gilead), US2013039861 (Gilead), WO2014163684 (Gilead), US9427464 (LivTech/Chiome), US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946 (Pfizer), WO2007095749 (Roche) y WO2020094670 (SynAffix). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 se selecciona de hRS7, Trop-2-XPAT y BAT-8003. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 es hRS7. En algunas modalidades, hRS7 es como se describe en las patentes de los EE. UU. núms. 7.238.785; 7.517.964 y 8.084.583, que se incorporan en la presente descripción

como referencia. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo anti-Trop-2 y un agente anticanceroso unidos por un enlazador. En algunas modalidades, el enlazador incluye los enlazadores descritos en USPN 7.999.083. En algunas modalidades, el enlazador es CL2A. En algunas modalidades, la entidad de fármaco de conjugado anticuerpo-fármaco es un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona de doxorubicina (DOX), epirubicina, morfolinodoxorrubicina (morfolino-DOX), cianomorfolino-doxorrubicina (cianomorfolino-DOX), 2-pirrolino-doxorrubicina (2-PDOX), CPT, 10-hidroxi camptotecina, SN-38, topotecán, lurtotecán, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, taxanos, geldanamicina, ansamicinas y epotilonas. En algunas modalidades, la entidad quimioterapéutica es SN-38. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con sacituzumab govitecan.

En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un anticuerpo dirigido a la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1; CD66a; ident. de gen del NCBI: 634). En algunas modalidades, el anticuerpo CEACAM1 es hMN-14 (p. ej., como se describe en WO1996011013). En algunas modalidades, el CEACAM1-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-CEACAM-1-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con el CEACAM1-ADC IMU-130.

En algunas modalidades, los ADC que se pueden coadministrar incluyen un anticuerpo dirigido al receptor de superficie celular MHC de clase II codificado por el complejo antígeno leucocitario humano (HLA-DR). En algunas modalidades, el anticuerpo de HLA-DR es hL243 (p. ej., como se describe en WO2006094192).

En algunas modalidades, el HLA-DR-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-HLA-DR-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con el HLA-DR-ADC IMMU-140.

Terapia genética y terapia celular contra el cáncer

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un terapia genética y terapia celular contra el cáncer. Las terapias génicas y las terapias celulares para cáncer incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para destruir directamente las células cancerosas; que incluyen la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del paciente para potenciar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmune del paciente (células T o células destructoras naturales) para destruir las células cancerosas, o encontrar y destruir las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la respuesta inmunitaria endógena contra el cáncer.

Terapias celulares

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con una o más terapias celulares. Las terapias celulares ilustrativas incluyen, sin limitación, la coadministración de uno o más de una población de células destructoras naturales (NK), células NK-T, células

T, células destructoras inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y/o células dendríticas (DC). En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células T, *p. ej.*, coadministrar una población de células T de TCR alfa/beta, células T de TCR gamma/delta, células T reguladoras (Treg) y/o células T TRuC™. En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células NK, *p. ej.*, coadministrar células NK-92. Según sea adecuado, una terapia celular puede implicar la coadministración de células que son autólogas, singénicas o alogénicas al sujeto.

En algunas modalidades, la terapia celular implica coadministrar células que comprenden receptores de antígenos quiméricos (CAR). En tales terapias, una población de células efectoras inmunitarias se diseñó genéticamente para expresar un CAR, en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno tumoral. En las terapias de células T, los receptores de células T (TCR) se diseñan genéticamente para dirigirse a péptidos derivados de tumores presentados en la superficie de células tumorales.

Con respecto a la estructura de un CAR, en algunas modalidades, el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización. En algunas modalidades, el dominio intracelular comprende un dominio primario de señalización, un dominio coestimulador o tanto un dominio primario de señalización como un dominio coestimulador. En algunas modalidades, el dominio primario de señalización comprende un dominio funcional de señalización de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc épsilon RIb), CD79a, CD79b, Fc gamma RIla, DAP10 y DAP12.

En algunas modalidades, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8 alfa, CD8 beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (ident. del gen de NCBI: 909), CD1B (ident. del gen del NCBI: 910), CD1C (ident. del gen del NCBI: 911), CD1D (ident. del gen del NCBI: 912), CD1E (ident. de gen del NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

En algunas modalidades, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TÁCTIL), CEACAM1, CRTAM,

Ly9 (CD229), CD160 (NK1, NK28, BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno de TCR o CAR o el agente inmunoterapéutico descrito en la presente descripción (*p. ej.*, anticuerpo monoespecífico o multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este o mimético del anticuerpo) se une a un antígeno asociado al tumor (TAA). En algunas modalidades, el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado como subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; receptor del factor de crecimiento epidérmico, variante III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (α NeuSAc(2-8) α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); gangliósido GM3 (α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAc-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor 1 huérfano similar al receptor tirosina quinasa (ROR1); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); proteasa serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); antígeno Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4);

CD20; delta tipo 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor de proteína tirosina quinasa, ERBB2 (Her2/neu); mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM, por sus siglas en inglés); prostasa; fosfatasa de ácido prostático (PAP, por sus siglas en inglés); factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP, por sus siglas en inglés); receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosome, macropain), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR, por sus siglas en inglés) y homólogo 1 del oncogén viral de leucemia murina Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); fucosilo GM1; molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMWMAA, por sus siglas en inglés); gangliósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); antígeno seis epitelial transmembrana de la próstata I (STEAP1, por sus siglas en inglés); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimuladora de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); miembro D del grupo 5 clase C del receptor acoplado a la proteína G (GPCSD, con sus siglas en inglés); marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); ácido polisiálico; placenta específica 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula

mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); complejo de antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfatorio 51E2 (ORS IE2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); proteína de tumor de Wilms (WT1); antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); familia de antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno de melanoma cáncer de testículo 1 (MADCT-1); antígeno de melanoma cáncer de testículo 2 (MAD-CT-2); antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53 (p53); p53 mutante; proteína; survivina; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata 1 (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); mutante (Ras) de sarcoma de rata; transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); ERG (gen de fusión de ETS de proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógeno; ciclina B1;homólogo derivado de neuroblastoma del oncogén de mielocitomatosis aviar viral v-myc (MYCN); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); citocromo P450 1B1(CYP IBI); (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos) similar a factor de unión a CCCTC (proteína con dedo de zinc), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por

células T 3 (SART3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a la proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI); ubicuo renal 2 (RU2); legumain; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIRI); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); módulo similar al EGF que contiene el receptor de la hormona similar a la mucina tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); glipicano-3 (GPC3); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); y polipéptido similar a inmunoglobulina lambda 1 (IGLL1). En algunas modalidades, la diana es un epítipo del antígeno asociado al tumor presentado en un MHC.

En algunas modalidades, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, fibronectina ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína gp120

de envoltura del VIH-1, glicoproteína gp41 de envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1 R, IL-11Ralpha, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, molécula de adhesión celular L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, un receptor acoplado a la proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula exógena de unión al cognado (ExoCBM), producto oncogénico, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógenos, receptor de acetilcolina fetal e, proteína de unión al folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado al melanoma, mesotelina, homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico de próstata, tEGFR, tenascina, P2-microglobulina, receptor Fc tipo 5 (FcRL5).

En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno se une a un epítipo de un antígeno diana o asociado al tumor (TAA) presentado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En algunas modalidades, el TAA es un antígeno de cáncer de testículo. En algunas modalidades, el antígeno de cáncer testicular se selecciona del grupo que consiste en proteína de unión a la acrosina (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; ident. de gen del NCBI: 84519), fetoproteína alfa (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; ident. de gen del NCBI: 174); proteína 4 de anclaje a la quinasa A (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; ident. de gen del NCBI: 8852), dominio AAA de la familia ATPasa

que contiene 2 (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; ident. de gen del NCBI: 29028), supercántigo de cinetocoro 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; ident. de gen del NCBI: 57082), proteína centrosomal 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; ident. de gen del NCBI: 55165), antígeno de cáncer testicular 1A (CTAG1A; ESO1; CT6,1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 246100), antígeno de cáncer testicular 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 1485), antígeno de cáncer testicular 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; ident. de gen del NCBI: 30848), similar al factor de unión a CCCTC (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; ident. de gen del NCBI: 140690), catenina alfa 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; ident. de gen del NCBI: 1496), antígeno de cáncer testicular 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; ident. de gen del NCBI: 203413), ciclina A1 (CCNA1; CT146; ident. de gen del NCBI: 8900), helicasa de caja DEAD 43 (DDX43; CT13, HAGE; ident. de gen del NCBI: 55510), pluripotencia de desarrollo asociada 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; ident. de gen del NCBI: 151871), testículo fetal y adulto expresado 1 (FATE1; CT43, FATE; ident. de gen del NCBI: 89885), FMR1 vecino (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; ident. de gen del NCBI: 158521), HORMA que contiene dominio 1 (HORMAD1; CT46, NOHMA; ident. de gen del NCBI: 84072), proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; ident. de gen del NCBI: 10643), proteína de cremallera de leucina 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; ident. de gen del NCBI: 51213), miembro K de la familia del antígeno de linfocito 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; ident. de gen del NCBI: 54742), silenciador de transposones

espermatozoides maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; ident. de gen del NCBI: 84944), miembro A1 de la familia MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; ident. de gen del NCBI: 4100); miembro A3 de la familia MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; ident. de gen del NCBI: 4102); miembro A4 de la familia MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; ident. de gen del NCBI: 4103); miembro A11 de la familia MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; ident. de gen del NCBI: 4110); miembro C1 de la familia MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; ident. de gen del NCBI: 9947); miembro C2 de la familia MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; ident. de gen del NCBI: 51438); miembro D1 de la familia MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; ident. de gen del NCBI: 9500); miembro D2 de la familia MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; ident. de gen del NCBI: 10916), miembro 20B de la familia de quinesinas (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; ident. de gen del NCBI: 9585), componente NUF2 del complejo de cinetocoro NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; ident. de gen del NCBI: 83540), factor 2 de exportación nuclear de ARN (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; ident. de gen del NCBI: 56001), represor que contiene el dominio PAS 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; ident. de gen del NCBI: 139135), quinasa de unión a PDZ (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; ident. de gen del NCBI: 55872), silenciamiento génico mediado por ARN similar a piwi 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; ident. de gen del NCBI: 55124), antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; ident. de gen del NCBI: 23532), antígeno 9 asociado con espermatozoides (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; ident. de gen del NCBI: 9043), (SPANXA1) miembro A1 de la familia de la proteína de espermatozoides asociada con el núcleo enlazado a X; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-

X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; ident. de gen del NCBI: 30014), miembro A2 de la familia SPANX (SPANXA2; CT11,1, CT11,3, ESPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; ident. de gen del NCBI: 728712), miembro C de la familia SPANX (SPANXC; CT11,3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; ident. de gen del NCBI: 64663), miembro D de la familia SPANX (SPANXD; CT11,3, CT11,4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16,1; ident. de gen del NCBI: 64648), miembro 1 de la familia SSX (SSX1; CT5,1, SSRC; ident. de gen del NCBI: 6756), miembro 2 de la familia SSX (SSX2; CT5,2, CT5,2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; ident. de gen del NCBI: 6757), proteína 3 del complejo sinaptonémico (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; ident. de gen del NCBI: 50511), factor formador de puente intercelular 14 expresado de testículo (TEX14; CT113, SPGF23; ident. de gen del NCBI: 56155), miembro 3 de la familia Dp del factor de transcripción (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; ident. de gen del NCBI: 51270), serina proteasa 50 (PRSS50; CT20, TSP50; ident. de gen del NCBI: 29122), proteína quinasa TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; ident. de gen del NCBI: 7272) y proteína con dedo de zinc 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; ident. de gen del NCBI: 7718). Los receptores de células T (TCR) y los anticuerpos similares a TCR que se unen a un epítipo de un antígeno de testículo con cáncer presentado en una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se conocen en la técnica y pueden usarse en los heterodímeros descritos en la presente descripción. Los antígenos del testículo con cáncer asociados con neoplasia se detallan brevemente, *p. ej.*, en Gibbs, *et al. Trends Cancer*, octubre 2018;4(10):701-712 y el sitio web de la base de datos CT en cta.lncc.br/index.php. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de NY-ESO-1 presentados en un MHC se describen, *p. ej.*, en

Stewart-Jones, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 07 de abril de 2009;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 y WO2020086647. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de PRAME presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 y WO2019109821. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de una variante de MAGE presentada en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 y WO2019204683. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de alfa fetoproteína (AFP) presentada en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2015011450. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de SSX2 presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2020063488. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de KK-LC-1 (CT83) presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2017189254.

Los ejemplos de terapias celulares incluyen: algenpantucel-L, sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel de US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células destructoras naturales alogénicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835, imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratada con FT-1050,

células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas lentivirales, células CART-22, células CAR T EGFRt/19-28z/4-1BBL, célula T 4H11-28z/fIL-12/EGFRt autóloga, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 y CSG-005.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales coadministrados pueden clasificarse por su mecanismo de acción, p. ej., en los siguientes grupos:

- agentes dirigidos a adenosina deaminasa, tales como pentostatina o cladribina;
- agentes dirigidos a ATM, tales como AZD1390;
- agentes dirigidos a MET, tales como savolitinib, capmatinib, tepotinib, ABT-700, AG213, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361, BMS-817378 o TAS-115;
- agentes dirigidos a proteína quinasa activada por mitógeno, tales como antroquinonol, binimetinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, uprosertib, mirdametinib (PD-0325901), pimasertib, refametinib, o compuestos descritos en las patentes núms. WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42, o Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61;

- agentes dirigidos a timidina quinasa, tales como aglatimagén besadenovec (ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI o AdV-tk);
- agentes dirigidos a una vía de interleucina, tales como pegilodecakin (AM-0010) (IL10 pegilado), CA-4948 (inhibidor de IRAK4);
- agentes dirigidos a miembros de la familia del citocromo P450, tales como letrozol, anastrozol, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) o anastrozol (ARIMIDEX®);
- agentes dirigidos a CD73, tales como un inhibidor de CD73 (p. ej., quemliclustat (AB680)) o un anticuerpo anti-CD73 (p. ej., oleclumab);
- agentes dirigidos a DKK3, tales como MTG-201;
- agentes dirigidos a EEF1A2, tales como plitidepsina;
- agentes dirigidos a EIF4A1, tales como rohinicib;
- agentes dirigidos a endoglin, tales como TRC105 (carotuximab);
- agentes dirigidos a exportina-1, tales como eltanexor;
- agentes dirigidos a la amida hidrolasa de ácidos grasos, tales como los compuestos descritos en WO2017160861;
- agentes dirigidos al miembro 1 de la familia de la proteína de choque térmico 90 beta, tales como anlotinib;
- agentes dirigidos a la lactotransferrina, tales como ruxotemitida (LTX-315);
- agentes dirigidos a la lisil oxidasa, tales como los compuestos descritos en US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608, o US20040248871;
- agentes dirigidos a miembros de la familia MAGE, tales como KITE-718, MAGE-A10C796T o MAGE-A10 TCR;

- agentes dirigidos a MDM2, tales como ALRN-6924, CMG-097, milademetano monotosilato monohidrato (DS-3032 b), o AMG-232;
- agentes dirigidos a MDM4, tales como ALRN-6924;
- agentes dirigidos a melan-A, tales como PBMC diseñadas genéticamente con TCR MART-1 F5;
- agentes dirigidos a mesotelina, tales como CSG-MESO o TC-210;
- agentes dirigidos a METAP2, tales como M8891 o APL-1202;
- agentes dirigidos a NLRP3, tales como BMS-986299;
- agentes dirigidos a oxoglutarato deshidrogenasa, tales como devimistat (CPI-613);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento placentario, tales como aflibercept;
- agentes dirigidos a SLC10A3, tales como los compuestos descritos en WO2015148954, WO2012082647 o WO2017160861;
- agentes dirigidos al factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), tales como los compuestos descritos en WO2019103203;
- agentes dirigidos a la proteína tumoral p53, tales como kevetrin (estimulador);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular A, tales como aflibercept;
- agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como fruquintinib o MP0250;
- agentes dirigidos a VISTA, tales como CA-170 o HMBD-002;
- agentes dirigidos a WEE1, tales como adavosertib (AZD-1775);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a ABL1, tales como imatinib, rebastinib, asciminib o ponatinib (ICLUSIG®);

- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tales como CPI-444, AZD-4635, preladenante, etrumadenante (AB928) o PBF-509;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a araquidonato 5-lipoxigenasa, tales como meclofenamato sódico o zileuton;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la serina/treonina quinasa ATR, tales como BAY-937, ceralasertib (AZD6738), AZD6783, VX-803 o VX-970 (berzosertib);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa AXL, tales como bemcentinib (BGB-324), SLC-0211 o gilteritinib (Axl/Flt3);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), tales como (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, poseltinib (HM71224), ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), tirabrutinib (ONO-4059), rilzabrutinib (PRN-1008), spebrutinib (CC-292), vecabrutinib, ARQ-531 (MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12, o TAS-5315;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa neurotrófico, tales como larotrectinib, entrectinib o selitrectinib (LOXO-195);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa, tales como entrectinib, repotrectinib (TPX-0005), o lorlatinib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora, tales como VAL-201, tirbanibulina (KX2-391) o maleato de ilginatinib (NS-018);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a linfoma de células B 2, tales como navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199, RG-7601) o AT-101 (gosipol);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a proteína que contiene bromodominio, bromodominio y dominio externo (BET, por sus siglas en inglés), tales como ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775 (FT-1101), mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 o GS-5829;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a carbohidrato sulfotransferasa 15, tales como STNM-01;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a anhidrasa carbónica, tales como polmacoxib, acetazolamida o metazolamida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a catenina beta 1, tales como CWP-291 o PRI-724;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5) o MK-7690 (vicriviroc);
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimocina motivo C-X-C (*p. ej.*, CXCR4), blixafortide;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a cereblón, tales como avadomida (CC-122), CC-92480, CC-90009, o iberdomida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al punto de control quinasa 1, tales como SRA737;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a un componente del complemento, tales como Imprime PGG (Biothera Pharmaceuticals);
- inhibidor de moléculas pequeñas dirigido a un ligando de quimocina motivo C-X-C (p. ej., CXCL12), tales como pegol olaptésado (NOX-A12);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tales como ODM-209, LAE-201, seviteronel (VT-464), CFG920, abiraterona o acetato de abiraterona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DEAD 5, tales como supinoxina (RX-5902);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a DGK, p. ej., tal como se describe en WO2021130638;
- inhibidores de molécula pequeña dirigidos a la proteína mitocondrial de unión al IAP diablo, tal como BI-891065;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a dihidrofolato reductasa, tales como pralatrexato o pemetrexed disódico;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa dependiente de ADN, tales como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsDNA (DT-01), LXS-196, o sotraustaurina;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a MARCKS, tales como BIO-11006;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a RIPK1, tales como GSK-3145094;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa que contiene bobina en espiral asociada a Rho, tales como AT13148 o KD025;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la topoisomerasa del ADN, tales como irinotecán, firticana pegol o amrubicina;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de dopamina D2, tales como ONC-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la histona lisina metiltransferasa similar a DOT1, tales como pinometostat (EPZ-5676);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EZH2, tales como tazemetostat, CPI-1205 o PF-06821497;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al ácido graso sintasa, tales como TVB-2640 (Sagimet Biosciences);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), tales como bemarituzumab (FPA144);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa de adhesión focal (FAK, PTK2), tales como VS-4718, defactinib o GSK2256098;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 1 de folato, tales como pralatrexato;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a FOXM1, tales como tiostreptona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la glectina 3, tales como belapectina (GR-MD-02);
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de glucocorticoides, tales como relacolirant (CORT-125134);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a glutaminasa incluyen, sin limitación, CB-839 (telaglenastat) o bis-2-(5-fenilacetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il) sulfuro de etilo (BPTES, por sus siglas en inglés);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como elagolix, relugolix, o degarelix;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EPAS1, tales como belzutifan (PT-2977 (Merck & Co.));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a isocitrato deshidrogenasa (NADP(+)), tales como limitación de ivosidenib (AG-120), vorasidenib (AG-881) (IDH1 y IDH2), IDH-305, o enasidenib (AG-221);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a lisina demetilasa 1A, tales como CC-90011;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a serina/treonina quinasa que interactúa con MAPK, tales como tomivosertib (eFT-508);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de notch, tales como AL-101 (BMS-906024);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa similar a/tipo polo 1 (PLK1), tales como volasertib u onvansertib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, por las siglas en inglés), tales como olaparib (MK7339), rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, pamiparib (BGB-290), fluazolepali (SHR-3162), niraparib (JNJ-64091742), stenoparib (2X-121 (e-7499)), simmiparib, IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-aminobenzamida, o CK-102;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína de polcomb EED, tales como MAK683;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la O-aciltransferasa de puercoespín, tales como WNT-974;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la prostaglandina-endoperóxido sintasa, tales como HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, otenaproxesul (ATB-346), mofezolac, GLY-230, TRK-700, diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, celecoxib reformulado (DRGT-46), AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib, zaltoprofeno, o imrecoxib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína arginina N metiltransferasa, tales como MS203, PF-06939999, GSK3368715, o GSK3326595;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a PTPN11, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 (SAR442720), o compuestos descritos en WO2018172984 o WO2017211303;
- antagonista de molécula pequeña dirigido al receptor de ácido retinoico, tal como tamibaroteno (SY-1425);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína S6 quinasa B1 ribosomal, tales como MSC2363318A;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína A9 de unión al calcio S100, tales como tasquinimod;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la selectina E, tales como uproleselan sódico (GMI-1271);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SF3B1, tales como H3B-8800;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a sirtuina-3, tales como YC8-02;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SMO, tales como sonidegib (Odomzo®, anteriormente LDE-225), vismodegib (GDC-0449), glasdegib (PF-04449913), itraconazol, o patidegib, taladegib;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de somatostatina, tales como OPS-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a esfingosina quinasa 2, tales como opaganib (Yeliva®, ABC294640);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a STAT3, tales como napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a tanquirasa, tales como G007-LK o estenoparib (2X-121 (e-7499));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a TFGBR1, tales como galunisertib, PF-06952229;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a timidilato sintasa, tales como idetrexed (ONX-0801);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína tumoral p53, tales como CMG-097;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína que contiene valosina, tales como CB-5083;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a WT1, tales como ombipepimut-S (DSP-7888);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tales como namodenoson (CF102);

- agonista(s) de moléculas pequeñas dirigido(s) a la asparaginasa, tales como crisantaspasa (Erwinase®), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol, o pegaspargasa;
- agonistas de molécula pequeña dirigidos a la proteína alfa de unión al potenciador CCAAT, tal como MTL-501;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tales como mitotano;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DExD-/H 58, tales como RGT-100;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como acetato de leuprorelina, depósito de liberación sostenida de acetato de leuprorelina (ATRIGEL), pamoato de triptorelina o acetato de goserelina;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GRB2, tales como prexigebersen (BP1001);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NFE2L2, tales como omaveloxolona (RTA-408);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NOD2, tales como mifamurtida (liposomal);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor gamma huérfano relacionado con RAR, tales como cintirorgon (LYC-55716);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de ácido retinoico (RAR, por sus siglas en inglés), tales como la tretinoína;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a STING1, tales como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GAMP cíclico (cGAMP), o di-AMP cíclico;

- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor beta de la hormona tiroidea, tales como levotiroxina sódica;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al factor de necrosis tumoral, tales como tasonermina;
- agentes antisentido dirigidos a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como EZN-3042;
- agentes antisentido dirigidos a GRB2, tales como prexigebersen;
- agentes antisentido dirigidos a la proteína de choque térmico 27, tales como apatorsen;
- agentes antisentido dirigidos a STAT3, tales como danvatirsen (IONIS-STAT3-2.5Rx);
- terapias génicas dirigidas a un receptor de quimocina motivo C-C, tales como SB-728-T;
- terapias génicas dirigidas a una interleucina, tales como EGENE-001, telseplasmido tavocinógeno, nogapendekin alfa (ALT-803), NKTR-255, NIZ-985 (hetIL-15), SAR441000, o MDNA-55;
- anticuerpos dirigidos a claudina 18, tales como claudiximab;
- anticuerpos dirigidos a clusterina, tales como AB-16B5;
- anticuerpos dirigidos a un componente de complemento, tales como ravulizumab (ALXN-1210);
- anticuerpos dirigidos a un ligando de quimocina motivo C-X-C, tales como BMS-986253 (HuMax-Inflam);
- anticuerpos dirigidos al ligando canónico de notch similar a delta 4 (DLL4, por sus siglas en inglés), tales como demcizumab, navicixizumab (DLL4/VEGF);

- anticuerpos dirigidos al receptor EPH A3, tales como fibatuzumab (KB-004);
- anticuerpos dirigidos a la molécula de adhesión celular epitelial, tales como oportuzumab monatox (VB4-845);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de fibroblastos, tales como GAL-F2, B-701 (vofatamab);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de hepatocitos, tales como MP-0250;
- anticuerpos dirigidos a una interleucina, tales como canakinumab (ACZ885), gevokizumab (VPM087), CJM-112, guselkumab, talacotuzumab (JNJ-56022473), siltuximab, o tocilizumab;
- anticuerpos dirigidos a LRRC15, tales como ABBV-085 o cusatuzumab (ARGX-110);
- anticuerpos dirigidos a la mesotelina, tales como BMS-986148, SEL-403 o anti-MSLN-MMAE;
- anticuerpos dirigidos a la miostatina, tales como landogrozumab;
- anticuerpos dirigidos al receptor de notch, tales como tarextumab;
- anticuerpos dirigidos a TGFB1 (TGFB1), tales como SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, o compuestos descritos en WO2019103203;
- vacunas dirigidas a tirosina quinasa de receptor relacionado a fms, tal como vacuna de péptido de epítipo restringido HLA-A2402/HLA-A0201;
- vacunas dirigidas a la proteína de choque térmico 27, tal como PSV-AML (PhosphoSynVax);
- vacunas dirigidas a PD-L1, tales como IO-120 + IO-103 (vacunas PD-L1/PD-L2) o IO-103;
- vacunas dirigidas a la proteína tumoral p53, tales como MVA-p53;

- vacunas dirigidas a WT1, tales como vacuna de péptidos análogo WT-1 (WT1-CTL);
- terapias celulares dirigidas a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como vacuna de células dendríticas cargada con PepTivator de survivina/lisado tumoral/MUC1;
- terapias celulares dirigidas a anhidrasa carbónica, tales como DC-Ad-GMCAIX;
- terapias celulares dirigidas al receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCR5-SBC-728-HSPC;
- terapias celulares dirigidas a la folato hidrolasa 1, tales como CIK-CAR.PSMA o CART-PSMA-TGF β RDN;
- terapias celulares dirigidas a GSTP1, tales como CPG3-CAR (GLYCAR);
- terapias celulares dirigidas a HLA-A, tales como FH-MCVA2TCR o NeoTCR-P1;
- terapias celulares dirigidas a una interleucina, tales como CST-101;
- terapias celulares dirigidas a KRAS, tales como anti-KRAS G12D mTCR PBL;
- terapias celulares dirigidas a MET, tales como ARN anti-cMet ARN CAR T;
- terapias celulares dirigidas a MUC16, tales como JCAR-020;
- terapias celulares dirigidas a PD-1, tales como la terapia con células T inactivas PD-1 (cáncer de esófago/NSCLC);
- terapias celulares dirigidas a PRAME, tales como BPX-701;
- terapias celulares dirigidas a la proteína E7 transformadora, tales como KITE-439;

- terapias celulares dirigidas a WT1, tales como WT1-CTL, ASP-7517 o JTCR-016.

Terapias de combinación ejemplificadas

Terapia de combinación de linfoma o leucemia

Algunos agentes de quimioterapia son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, inhibidor de proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, aletina beta, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfano, campath-1H, carboplatina, carfilzomib (Kymriah®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), cisplatina, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida y etoposida), enzastaurina, epoetina alfa, etoposida, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamycin (17-AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatina y etoposida), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®),

CC-5013), células destructoras activadas por linfocina, MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, obatoclastax (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, perifosina, prednisolona, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE), y R MCP (rituximab and MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, sulfonas de estirilo, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, tal como indio-111, itrio-90 e yodo-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

Las terapias mencionadas anteriormente pueden complementarse o combinarse con el trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal

total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfomas no Hodgkin

El tratamiento de linfomas no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés), especialmente los de origen de células B, incluye usar anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (*p. ej.*, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), MCP (mitoxantrona, clorambucil, prednisona), todos opcionalmente que incluyen rituximab (R) y lo similar), radioinmunoterapia y combinaciones de estos, especialmente la integración de una terapia con anticuerpos con quimioterapia.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74.

Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cáncer de NHL/células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), R-FCM, R-CVP y R MCP.

Los ejemplos de radioinmunoterapia para cáncer de NHL/células B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

Terapia de combinación de linfoma de células del manto

Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) incluyen quimioterapias de combinación tales como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede combinarse con trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia usa anticuerpos monoclonales como rituximab. Otra usa vacunas contra el cáncer, tales como GTO-99, que se basan en la composición genética del tumor de un paciente individual.

Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, tal como yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se usa en tratamiento secuencial con CHOP.

Otros enfoques para tratar el MCL incluyen trasplante de células madre autólogas acopladas con quimioterapia de alta dosis, administrar los inhibidores de proteasoma tales como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o administrar los agentes antiangiogénesis tales como talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

Otro enfoque de tratamiento es administrar fármacos que conducen a la degradación de la proteína de la familia Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, tal como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Un enfoque de tratamiento adicional incluye administrar inhibidores de mTOR, que pueden llevar a la inhibición de crecimiento celular e incluso la muerte celular. Los ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxalisib, GSK-2126458 y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE® u otros agentes quimioterapéuticos.

Se han descrito otras terapias recientes para el MCL. Tales ejemplos incluyen flavopidol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sulfonas de estirilo, obatoclastax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos de receptores de muerte anti-TRAIL DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamycin (17 AAG).

Terapia de combinación de macroglobulinemia de Waldenstrom

Los agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvociclib, trihidrato de amifostina, aminocaptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, trióxido de arsénico, HSPPC-96 derivado del tumor humano autólogo, inhibidor ABT-263 de proteína de la familia Bcl-2, aletina beta, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofabaína, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftitox,

dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ibrutinib, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-14 indio-111, yodo-131 tositumomab, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células destructoras activadas por linfocina, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (tal como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, ulocuplumab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna de péptido WT1 126-134, vacuna de péptido análogo WT-1, itrio-90 ibritumomab tiuxetan, itrio-90 epratuzumab humanizado y cualquier combinación de estos.

Los ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnicas inmunoenzimática, terapia con rayos

gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM y cualquier combinación de estos, tales como ICE y RICE. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin®), prednisona, bendamustina, ifosfamida, carboplatino, etopósido, ibrutinib, polatuzumab vedotin piii, bendamustina, copanlisib, lenalidomida (Revlimid®), dexametasona, citarabina, cisplatino, Yescarta®, Kymriah®, Polivy®(polatuzumab vedotin), BR (bendamustina (Treanda®), gemcitabina, oxiplatino, oxaliplatino, tafasitamab, polatuzumab, ciclofosfamida, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®), + prednisona), rituximab + bendamustina, R-ICE (rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido), rituximab + lenalidomida, R-DHAP (rituximab + dexametasona + citarabina en dosis altas (Ara C) + cisplatino), Polivy®(polatuzumab vedotin) +BR (bendamustina (Treanda®) y rituximab (Rituxan®), R-GemOx (gemcitabina + oxaliplatino + rituximab), Tafa-Len (tafasitamab + lenalidomida), Tafasitamab + Revlimid®, polatuzumab+bendamustina, gemcitabina + oxaliplatino, R-EPOCH (rituximab + fosfato de etopósido + prednisona + sulfato de vincristina (Oncovin®) + ciclofosfamida

+ clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorubicina)), o CHOP (ciclofosfamida + clorhidrato de doxorrubicina (hidroxidaunorubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®) + prednisona). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen tafasitamab, glofitamab, epcoritamab, Lonca-T (loncastuximab tesirina), Debio-1562, polatuzumab, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, brentuximab vedotin, MT-3724, odronextamab, Auto-03, Allo-501A, o TAK-007.

Terapia de combinación de leucemia linfocítica crónica

Los agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) incluyen clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, penostatina, cladribina, doxorrubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para WM, y quimioterapia y quimioinmunoterapia de combinación, que incluyen los siguientes regímenes de combinación comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS, por sus siglas en inglés)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina, idarrubicina, daunorrubicina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, las combinaciones incluyen citarabina + daunorrubicina y citarabina + idarrubicina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabina, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888, o SNS-301.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS, por sus siglas en inglés))

Los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen lenalidomida, azacitidina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100 o rigosertib.

Terapia combinada para leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés)

Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la AML incluyen citarabina, idarubicina, daunorrubicina, midostaurina (Rydapt®), venetoclax, azacitidina, ivasidenib, gilteritinib, enasidenib, citarabina baja de dosis (LoDAC), mitoxantrona, fludarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos, idarubicina, gilteritinib (Xospata®), enasidenib (Idhifa®), ivanidenib (Tibsovo®), decitabina (Dacogen®), mitoxantrona, etopósido, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), glasdegib (Daurismo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen FLAG-Ida (fludarabina, citarabina (Ara-C), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e idarubicina), citarabina + idarubicina, citarabina + daunorrubicina + midostaurina, venetoclax + azacitidina, citarabina + daunorrubicina o MEC (mitoxantrona, etopósido y citarabina). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, eprenetapopt, o leمزoparlimab.

Terapia combinada para mieloma múltiple (MM)

Los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen lenalidomida, bortezomib, dexametasona, daratumumab (Darzalex®), pomalidomida, ciclofosfamida, carfilzomib (Kyprolis®), elotuzumab (Empliciti), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen RVS (lenalidomida + bortezomib + dexametasona), RevDex (lenalidomida más dexametasona), CYBORD (ciclofosfamida+bBortezomib+dexametasona), Vel/Dex (bortezomib más dexametasona) o PomDex (pomalidomida + dexametasona en dosis bajas). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen JCARH125, TAK-573, belantamab-m, ide-cel (CAR-T).

Terapia de combinación contra cáncer de mama

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, atezolizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilado, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama (p. ej., HR+/-/HER2 +/-) incluyen trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Perjeta®), docetaxel, carboplatino, palbociclib (Ibrance®), letrozol, trastuzumab emtansina (Kadcyla®), fulvestrant (Faslodex®), olaparib (Lynparza®), eribulina, tucatinib, capecitabina, lapatinib, everolimus (Afinitor®), exemestano, mesilato de eribulina (Halaven®), y combinaciones de

estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel + carboplatino, palbociclib + letrozol, tucatinib + capecitabina, lapatinib + capecitabina, palbociclib + fulvestrant, o everolimus + exemestano. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, elacestrant, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen balixafortide + eribulina.

Terapia de combinación contra cáncer de mama triple negativo (TNBC)

Los agentes terapéuticos usados para tratar TNBC incluyen atezolizumab, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen olaparib (Lynparza®), atezolizumab (Tecentriq®), paclitaxel (Abraxane®), eribulina, bevacizumab (Avastin®), carboplatino, gemcitabina, mesilato de eribulina (Halaven®), sacituzumab govitecan (Trodelvy®), pembrolizumab (Keytruda®), cisplatino, doxorubicina, epirubicina, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos para tratar el TNBC incluyen atezolizumab + paclitaxel, bevacizumab + paclitaxel, carboplatino + paclitaxel, carboplatino + gemcitabina, o paclitaxel + gemcitabina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen eraspasa, capivasertib, alpelisib, rucaparib + nivolumab, atezolizumab + paclitaxel + gemcitabina + capecitabina + carboplatino, ipatasertib +

paclitaxel, ladiratuzumab vedotin + pembrolimab, durvalumab + DS-8201a, trilaciclib + gemcitabina + carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, adagloxad simolenina, nelipepimut-s (NeuVax®), nivolumab (Opdivo®), rucaparib, toripalimab (Tuoyi®), camrelizumab, capivasertib, durvalumab (Imfinzi®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos que se usan para tratar el TNBC incluyen nivolumab + rucaparib, bevacizumab (Avastin®) + quimioterapia, toripalimab + paclitaxel, toripalimab + paclitaxel unido a albúmina, camrelizumab + quimioterapia, pembrolizumab + quimioterapia, balixafortide + eribulina, durvalumab + trastuzumab deruxtecan, durvalumab + paclitaxel, o capivasertib + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de vejiga

Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), erdafitinib, eganelisib, lenvatinib, bompegaldesleucina (NKTR-214) o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de vejiga incluyen eganelisib + nivolumab, pembrolizumab (Keytruda®) + enfortumab vedotin (Padcev®), nivolumab + ipilimumab, duravalumab + tremelimumab, lenvatinib + pembrolizumab, enfortumab vedotin (Padcev®) + pembrolizumab, y bempegaldesleukin + nivolumab.

Terapia de combinación contra cáncer colorrectal (CRC)

Los agentes terapéuticos usados para tratar CRC incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab (Avastin®), leucovorina, 5-FU, oxaliplatino (FOLFOX), pembrolizumab (Keytruda®), FOLFIRI, regorafenib (Stivarga®), aflibercept (Zaltrap®), cetuximab (Erbix®), Lonsurf (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab + leucovorina + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, aflibercept + FOLFIRI, cetuximab + FOLFIRI, bevacizumab + XELOX, y bevacizumab + FOLFOXIRI. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen binimetinib + encorafenib + cetuximab, trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, napabucasin + FOLFIRI + bevacizumab, nivolumab + ipilimumab.

Terapia de combinación de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) incluyen herceptina, cisplatino, 5-

FU, ramicurimab, o paclitaxel. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de GEJ incluyen ALX-148, AO-176, o IBI-188.

Terapia de combinación contra cáncer gástrico

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos.

Terapia de combinación contra cáncer de cabeza y cuello

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de estos.

Los agentes terapéuticos usados para tratar el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) incluyen pembrolizumab, carboplatino, 5-FU, docetaxel, cetuximab (Erbix®), cisplatino, nivolumab (Opdivo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen pembrolizumab + carboplatino + 5-FU, cetuximab + cisplatino + 5-FU, cetuximab + carboplatino + 5-FU, cisplatino + 5-FU, y carboplatino + 5-FU. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen durvalumab, durvalumab + tremelimumab, nivolumab + ipilimumab, rovaluceel, pembrolizumab, pembrolizumab + epacadostat, GSK3359609 + pembrolizumab, lenvatinib +

pembrolizumab, retifanlimab, retifanlimab + enobituzumab, ADU-S100 + pembrolizumab, epacadostat + nivolumab+ ipilimumab/lirilumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células no pequeñas

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen alectinib (Alecensa®), dabrafenib (Tafinlar®), trametinib (Mekinist®), osimertinib (Tagrisso®), entrectinib (Tarceva®), crizotinib (Xalkori®), pembrolizumab (Keytruda®), carboplatino, pemetrexed (Alimta®), nab-paclitaxel (Abraxane®), ramucirumab (Cyramza®), docetaxel, bevacizumab (Avastin®), brigatinib, gemcitabina, cisplatino, afatinib (Gilotrif®), nivolumab (Opdivo®), gefitinib (Iressa®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen dabrafenib + trametinib, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, ramucirumab + docetaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino, cisplatino + pemetrexed, bevacizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, nivolumab + docetaxel, carboplatino + pemetrexed, carboplatino + nab-paclitaxel, o pemetrexed + cisplatino + carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062),

trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), enfortumab vedotin (Padcev®), durvalumab, canakinumab, cemiplimab, nogapendekin alfa, avelumab, tiragolumab, domvanalimab, vibostolimab, ociperlimab, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, datopotamab deruxtecan + durvalumab, durvalumab + tremelimumab, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, nogapendekin alfa (N-803) + pembrolizumab, tiragolumab + atezolizumab, vibostolimab + pembrolizumab u ociperlimab + tislelizumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células pequeñas

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) incluyen atezolizumab, bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán, vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, etopósido, paclitaxel, topotecán, nivolumab, durvalumab, trilaciclib, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab + carboplatino + etopósido, atezolizumab + carboplatino, atezolizumab + etopósido, o carboplatino + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de ovario

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab,

capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, doxorubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalano, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina, y cualquier combinación de estos.

Terapias de combinación contra cáncer pancreático

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer pancreático incluyen 5-FU, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán, gemcitabina, nab-paclitaxel (Abraxane®), FOLFIRINOX, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecán, 5-FU + nanoliposoma irinotecán, leucovorina + nanoliposoma irinotecán, y gemcitabina + nab-paclitaxel.

Terapias combinada para cáncer de próstata

Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de próstata incluyen enzalutamida (Xtandi®), leuprolida, trifluridina, tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel, prednisona, abiraterona (Zytiga®), docetaxel, mitoxantrona, bicalutamida, LHRH, flutamida, ADT, sabizabulin (Veru-111), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el tratar cáncer de próstata incluyen enzalutamida + leuprolida, trifluridina + tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel + prednisona, abiraterona + prednisona, docetaxel + prednisona, mitoxantrona + prednisona, bicalutamida + LHRH, flutamida + LHRH, leuprolida + flutamida, y abiraterona + prednisona + ADT.

Terapias de combinación ejemplificadas adicionales

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3K, un agente de unión a Trop-2, antagonista de CD47, un antagonista de SIRP α , un agonista de FLT3R, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un inhibidor de MCL1, un agente de unión a CCR8, un antagonista de HPK1, un inhibidor de DGKa, un inhibidor de CISH, un inhibidor de PARP-7, un inhibidor de Cbl-B, un inhibidor de KRAS (*p. ej.*, un inhibidor de KRAS G12C o G12D), un degradador de KRAS, un degradador de beta-catenina, un degradador helios, un inhibidor de CD73, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista de TIGIT, un agente de unión a TREM1, un agente de unión a TREM2, un agonista de CD137, un agente de unión a GITR, un agente de unión a OX40, y una terapia con células CAR-T.

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3Kd (*p. ej.*, idealisib), un conjugado anticuerpo-fármaco anti-Trop-2 (*p. ej.*, sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan (DS-1062)), un anticuerpo anti-CD47 o un agente bloqueador de CD47 (*p. ej.*, magrolimab, DSP-107, AO-176, ALX-148, letaplimab (IBI-188), lemozoparlimab, TTI-621, TTI-622), un anticuerpo anti-SIRP α (*p. ej.*, GS-0189), una proteína de fusión FLT3L-Fc (*p. ej.*, GS-3583), un anticuerpo anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, zimberelimab), un inhibidor de PD-L1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-4224), un anticuerpo anti-PD-L1 (*p. ej.*, atezolizumab, avelumab), un inhibidor de MCL1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-9716), un inhibidor de HPK1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-6451), un degradador de HPK1 (PROTAC; *p. ej.*, ARV-766),

un inhibidor DGKa de moléculas pequeñas, un inhibidor CD73 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, quemliclustat (AB680)), un anticuerpo anti-CD73 (*p. ej.*, oleclumab), un antagonista dual de receptor de adenosina A_{2a}/A_{2b} (*p. ej.*, etrumadenant (AB928)), un anticuerpo anti-TIGIT (*p. ej.*, tiragolumab, vibostolimab, domvanalimab, AB308), un anticuerpo anti-TREM1 (*p. ej.*, PY159), un anticuerpo anti-TREM2 (*p. ej.*, PY314), un agonista de CD137 (*p. ej.*, AGEN-2373), un agente de unión a GITR/OX40 (*p. ej.*, AGEN-1223) y una terapia celular CAR-T (*p. ej.*, axicabtagén ciloleucel, brexucabtagén autoleucel, tisagenlecleucel).

En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de idealisib, sacituzumab govitecan, magrimab, GS-0189, GS-3583, zimbrielimab, GS-4224, GS-9716, GS-6451, quemliclustat (AB680), evermadenant (AB928), dovanalimab, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, axicabtagén ciloleucel y brexucabtagén auoleucel.

III. Abreviaturas. Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Si bien un experto en la técnica entendería la mayoría de estas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

<u>Abreviatura</u>	<u>Definición</u>
Ac	acetato
Ar	argón
ACN	acetonitrilo
Cat.	catalizador
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida

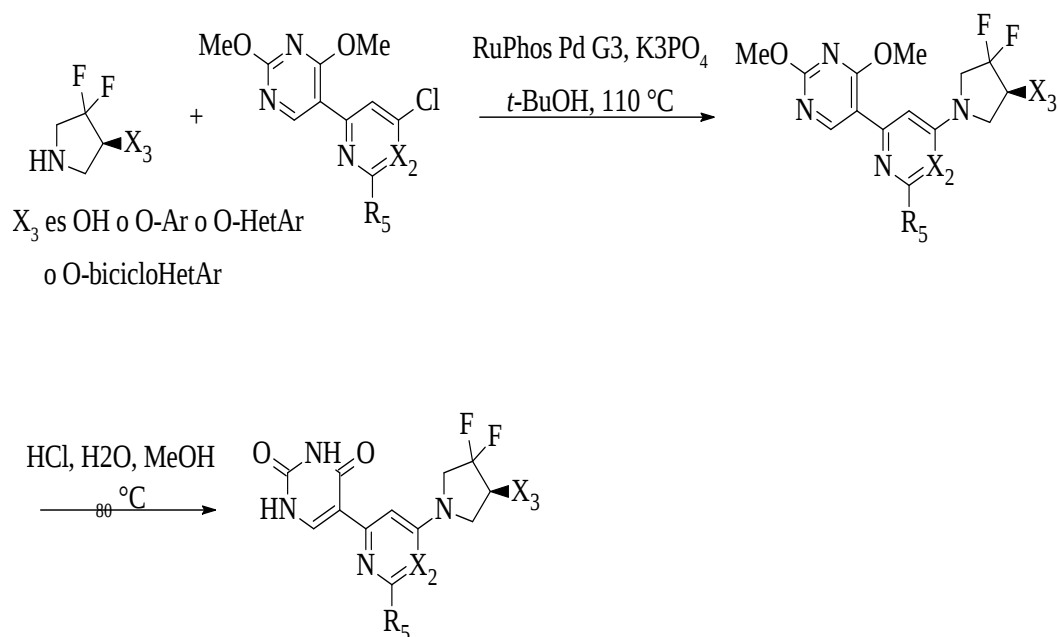
ES/MS	espectrometría de masas por electrorrociado
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
LC	cromatografía líquida
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
m/z	relación masa a carga
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pd(dppf)Cl ₂ o PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II)
Pr	propilo
RP	fase inversa
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TBHP	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
δ	partes por millón en referencia al pico de solvente residual no deuterado

Procedimientos experimentales IV

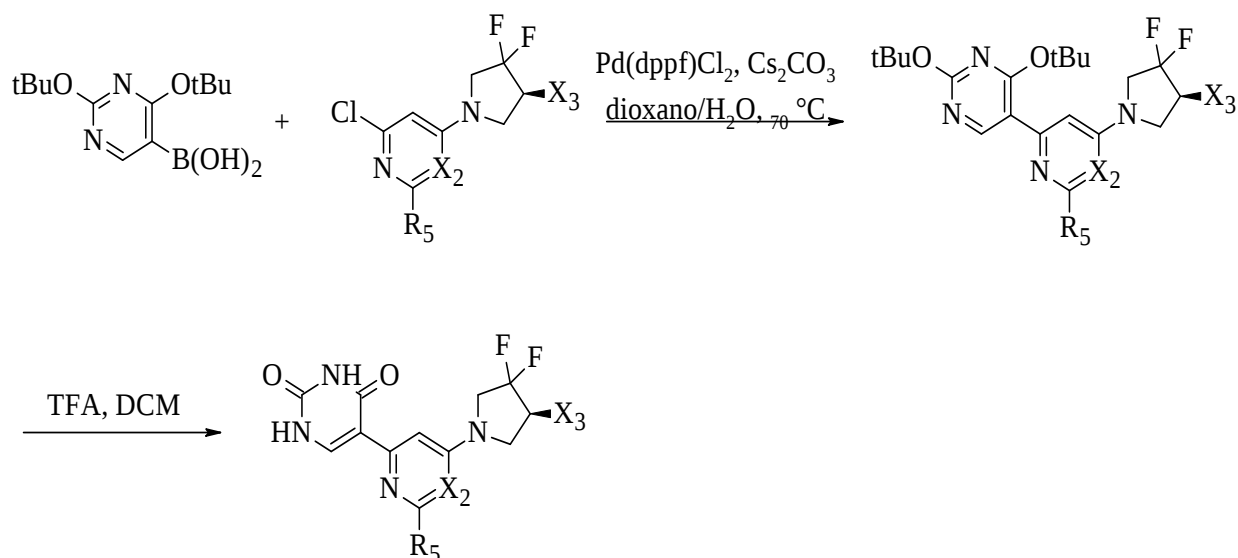
Esquemas generales

Métodos de preparación:

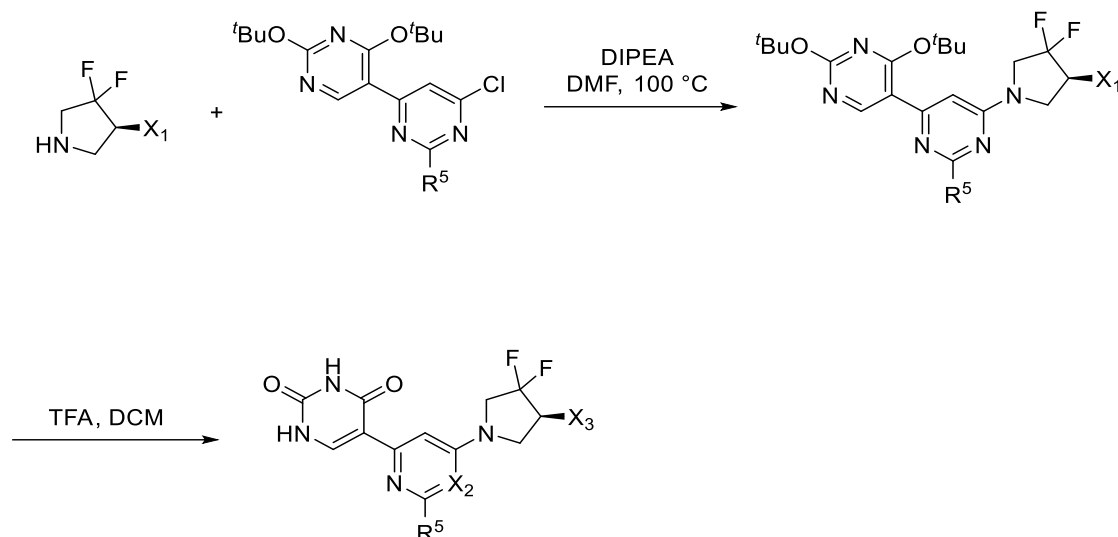
Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, los Esquemas 1 a 8 muestran síntesis representativas de los compuestos de la presente descripción.

Esquema 1.

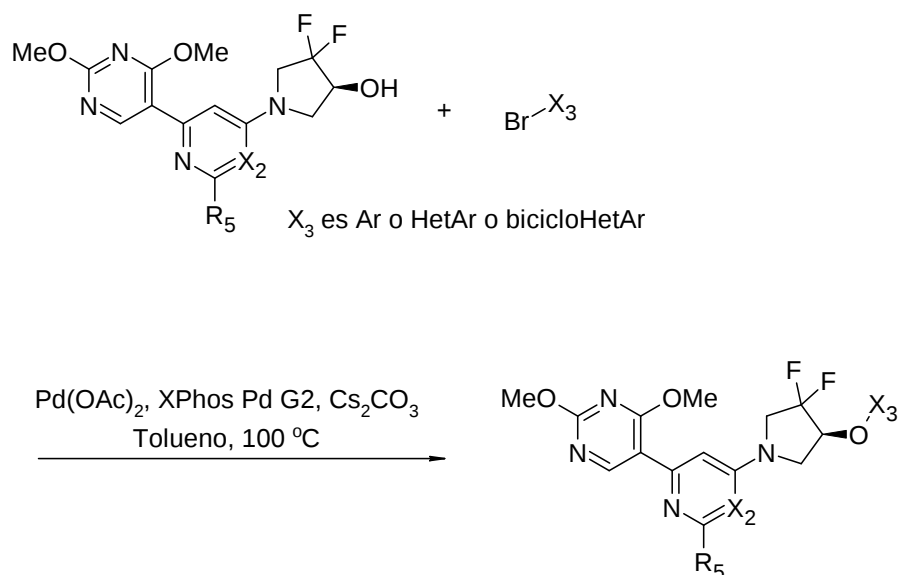
El Esquema 1 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de la descripción. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En la Síntesis 1 representativa, una cloropirimidina, cloropiridazina o cloropiridina adecuadamente sustituida (o el compuesto bromo- o yodo-correspondiente) se combina con una pirrolidina adecuadamente sustituida en un sistema solvente adecuado (p. ej., *terc*-butanol, DMAc, dioxano, etc.) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., RuPhos Pd G3, Pd (Oac)₂ + XantPhos, etc.) y base (p. ej., Cs₂CO₃, K₃PO₄, etc.) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente 80 – 120 °C). Posteriormente, el compuesto que contiene 2,4-dimetoxipirimidina adecuadamente sustituida resultante puede tratarse con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico) en un sistema solvente adecuado (p. ej., agua + metanol) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente 60 — 80 °C).

Esquema 2.

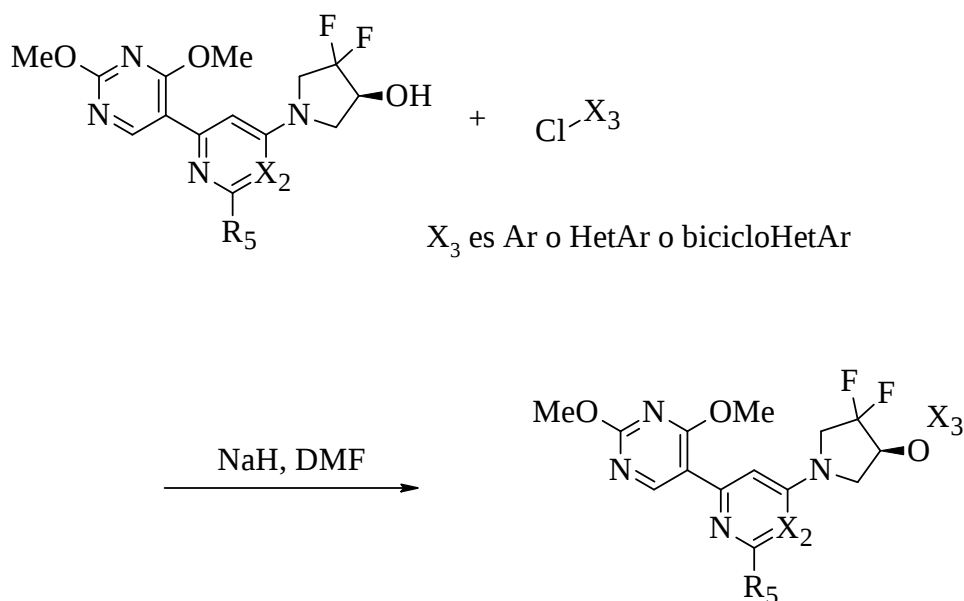
El Esquema 2 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de la descripción. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En la Síntesis 2 representativa, una cloropirimidina cloropiridazina o cloropiridina adecuadamente sustituida se combina con ácido (2,4-di-*tert*-butoxipirimidin-5-il)borónico en un sistema solvente adecuado (p. ej., agua + dioxano, MeTHF, etc.) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., Pd(dppf)Cl_2 , Xphos Pd G3, etc.) y base (p. ej., Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , etc.) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente $70 - 120^\circ\text{C}$). Posteriormente, el compuesto que contiene 2,4-di-*tert*-butopirimidina sustituida adecuadamente resultante puede tratarse con un ácido (p. ej., ácido trifluoroacético) en un sistema solvente adecuado (p. ej., DCM, dioxano, etc.).

Esquema 3.

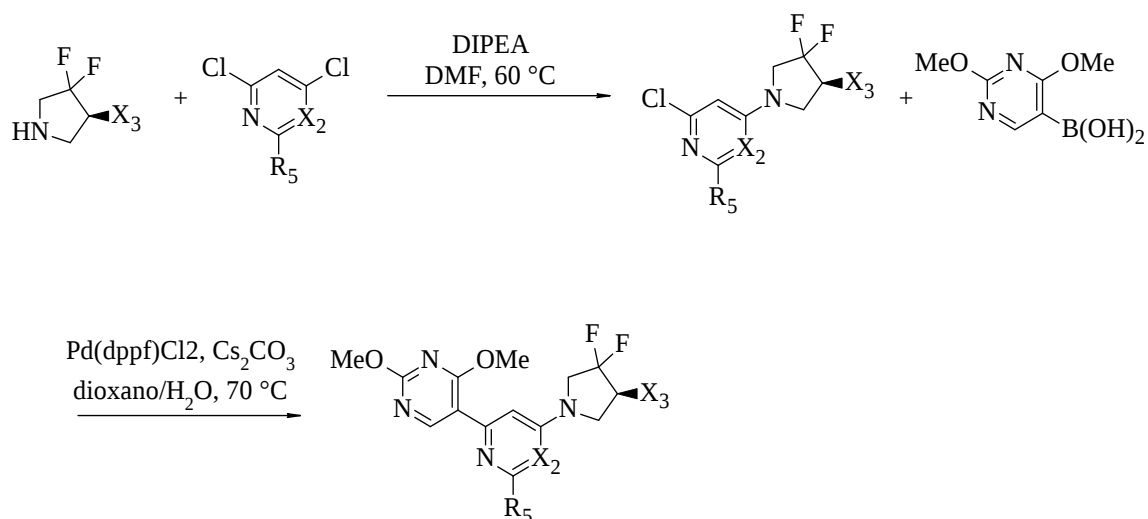
El Esquema 3 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de la descripción. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En la Síntesis 3 representativa, una cloropirimidina sustituida adecuadamente se combina con una pirrolidina adecuadamente sustituida en un sistema solvente adecuado (p. ej., NMP, etc.) en presencia de una base (p. ej., diisopropiletilamina, etc.) a temperatura elevada (que varía de alrededor de 90 – 110 °C). Posteriormente, el compuesto que contiene 2,4-di-*tert*-butopirimidina sustituida adecuadamente resultante puede tratarse con un ácido (p. ej., ácido trifluoroacético) en un sistema solvente adecuado (p. ej., DCM, NMP, etc.).

Esquema 4.

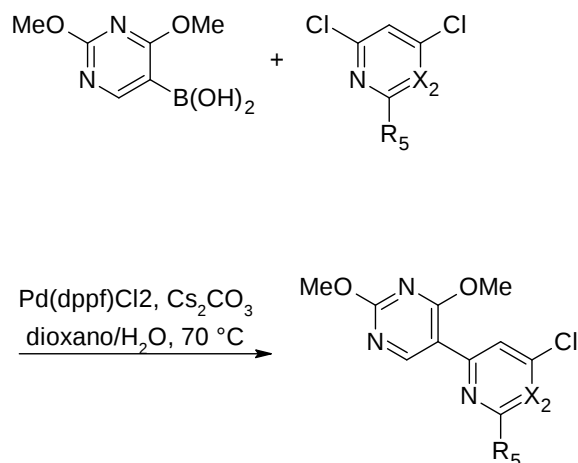
El Esquema 4 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de las modalidades. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En el Esquema 4 sintético representativo, un alcohol de pirrolidina adecuadamente sustituido se combina con un bromuro de arilo, heteroarilo, o bicicloheteroarilo sustituido adecuadamente (o el compuesto cloro- o yodo- correspondiente) en un sistema solvente adecuado (p. ej., tolueno, dioxano, etc.) en presencia de un catalizador de paladio o cobre (p. ej., Pd(OAc)_2 + XPhos Pd G2, CuI + 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, etc.) y base (p. ej., Cs_2CO_3 , etc.) a temperatura elevada, p. ej., que varía de aproximadamente 80 – 120 °C).

Esquema 5.

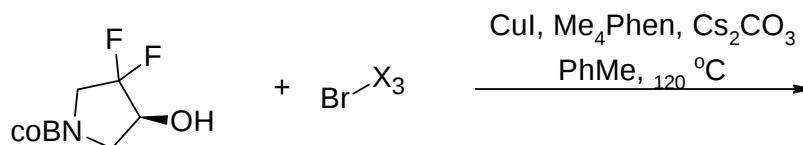
El Esquema 5 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de las modalidades. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En el Esquema 5 sintético representativo, un alcohol de pirrolidina adecuadamente sustituido se combina con un cloruro de arilo, heteroarilo, o bicicloheteroarilo sustituido adecuadamente (o el compuesto fluoro o OCF_3 correspondiente) en un sistema solvente adecuado (p. ej., DMF, etc.) en presencia de una base (p. ej., NaH, etc.).

Esquema 6.

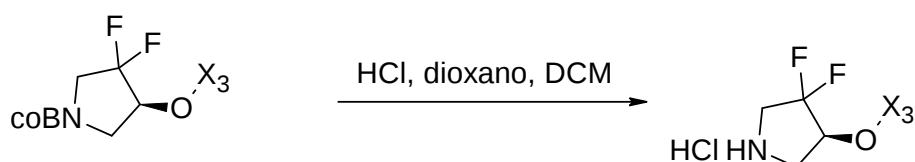
El Esquema 6 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de las modalidades. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En el Esquema 6 sintético representativo, una cloropirimidina, cloropiridazina o cloropiridina adecuadamente sustituida (o el compuesto bromo correspondiente) se combina con una pirrolidina sustituida en un sistema solvente adecuado (p. ej., DMF, MeCN, NMP, etc.) en presencia de una base (p. ej., diisopropiletilamina, etc.) a temperatura elevada (que varía de alrededor de 60 – 100 °C). Posteriormente, la cloropirimidina, cloropiridazina o cloropiridina adecuadamente sustituida se combina con ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico en un sistema solvente adecuado (p. ej., agua + dioxano, MeTHF, etc.) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., Pd(dppf)Cl_2 , Xphos Pd G3, etc.) y base (p. ej., Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , etc.) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente 70 – 120 °C).

Esquema 7.

El Esquema 7 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de las modalidades. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En el Esquema 7 sintético representativo, una cloropirimidina, cloropiridazina o cloropiridina adecuadamente sustituida se combina con ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico en un sistema solvente adecuado (p. ej., agua + dioxano, MeTHF, etc.) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., Pd(dppf)Cl₂, Xphos Pd G3, etc.) y base (p. ej., Cs₂CO₃, K₃PO₄, etc.) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente 70 – 120 °C).

Esquema 8.

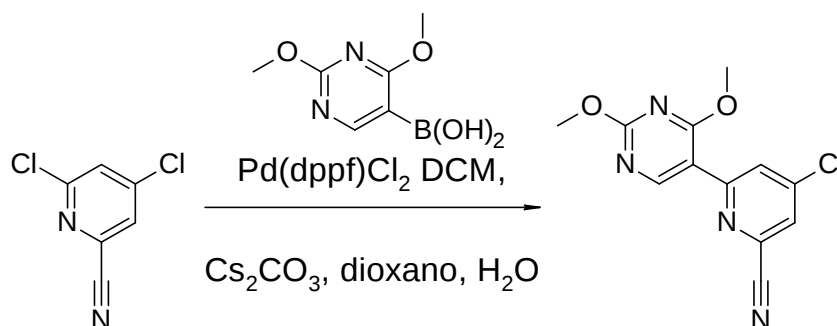
X_3 es Ar o HetAr o bicicloHetAr



El Esquema 8 sintético representativo muestra una síntesis general de los compuestos de las modalidades. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades. En el Esquema 8 sintético representativo, un bromuro de arilo, heteroarilo o bicicloheteroarilo adecuadamente sustituido (o el compuesto cloro- o yodo- correspondiente) se combina con (S)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en un sistema solvente adecuado (p. ej., tolueno, etc.) en presencia de un catalizador de cobre (p. ej., CuI + 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, etc.) y base (p. ej., Cs_2CO_3 , etc.) a temperatura elevada (p. ej., que varía de aproximadamente $90 - 135^\circ\text{C}$). Posteriormente, la pirrolidina adecuadamente sustituida resultante puede tratarse con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, etc.) en un sistema solvente adecuado (p. ej., dioxano, DCM, DCM, etc.).

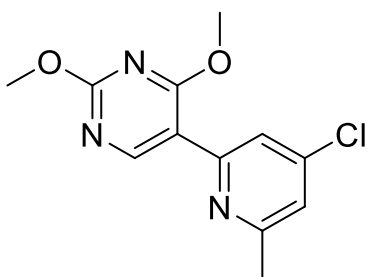
Preparación de intermedios

Preparación del Intermedio A, 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo



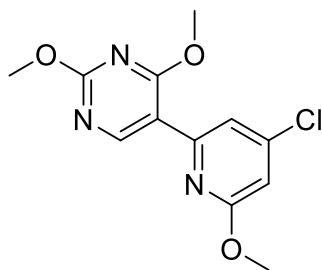
A 4,6-dicloropicolinonitrilo (346 mg, 2,0 mmol, 1 equiv), ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico (368 mg, 2,0 mmol, 1 equiv), Pd(dppf)Cl₂ DCM (33 mg, 0,04 mmol, 0,02 equiv), Cs₂CO₃ (1,63 g, 5 mmol, 2,5 equiv) se añadió dioxano (4 ml) y agua (4 ml). La mezcla se purgó con Ar y se calentó a 70 ° C. Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-25 % de MeOH/DCM) para proporcionar 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo (387 mg, 70 %) como un sólido de color tostado que era una mezcla de isómeros 5:1. ES/MS m/z: 277,06 [M+H].

Preparación del Intermedio B, 5- (4-cloro-6-metilpiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina



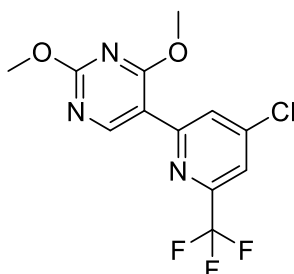
Se sintetizó 5-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina de manera similar al **Intermedio A**, que reemplaza 4,6-dicloropicolinonitrilo con 2,4-dicloro-6-metilpiridina. ES/MS m/z: 266,00 (M+1).

Preparación del Intermedio C, 5-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina



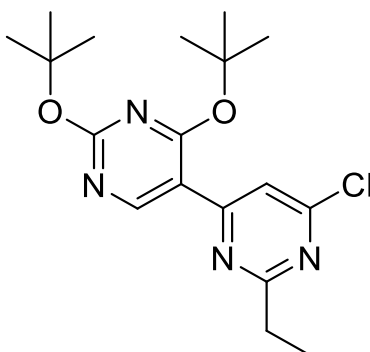
Se sintetizó 5-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina de manera similar al **Intermedio A**, que reemplaza 4,6-dicloropicolinonitrilo con 2,4-dicloro-6-metoxipiridina. ES/MS m/z: 266,00 (M+1).

Preparación del Intermedio D, 5-(4-cloro-6-trifluorometil)piridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina



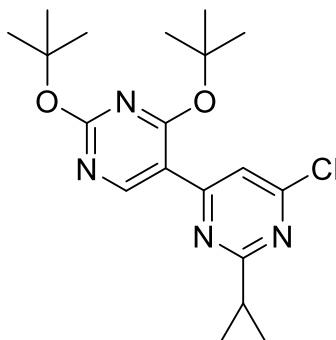
Se sintetizó 5-(4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina de manera similar al **Intermedio A**, que reemplaza 4,6-dicloropicolinonitrilo con 2,4-2,4-dicloro-6-(trifluorometil)piridina. ES/MS m/z: 320,00 (M+1).

Preparación del Intermedio E, 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-etil-4,5'-bipirimidina



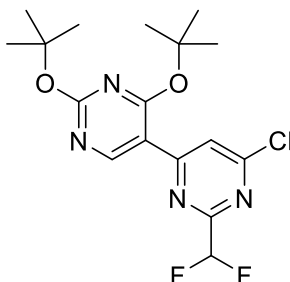
Se sintetizó 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-etil-4,5'-bipirimidina de manera similar al **Intermedio A**, que reemplaza al 4,6-dicloropicolinonitrilo con 4,6-dicloro-2-etil-pirimidina y ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico con ácido (2,4-diterc-butoxipirimidin-5-il)borónico. ES/MS m/z: 252,9 [M-2tBu+1].

Preparación del Intermedio F, 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-ciclopropil-4,5'-bipirimidina



Se sintetizó 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-ciclopropil-4,5'-bipirimidina de manera similar al **Intermedio A**, que reemplaza 4,6-dicloropicolinonitrilo con 4,6-dicloro-2-ciclopropilpirimidina y ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico con ácido (2,4-diterc-butoxipirimidin-5-il)borónico. ES/MS m/z: 264,93 [M-2tBu+1].

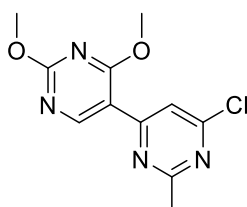
Preparación del Intermedio G, 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-(difluorometil)-4,5'-bipirimidina



Se sintetizó 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-(difluorometil)-4,5'-bipirimidina de manera similar al **Intermedio H**, que reemplaza 4,6-dicloro-2-metilpirimidina con

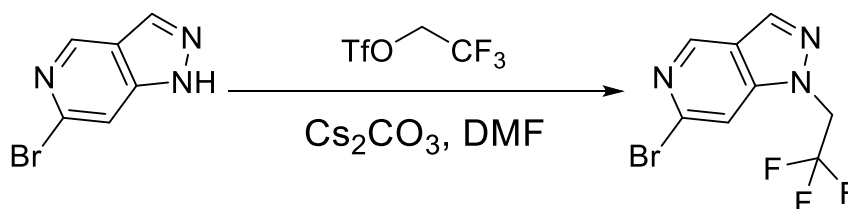
4,6-dicloro-2-(difluorometil)pirimidina y ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico con ácido (2,4-diterc-butoxipirimidin-5-il)borónico. ES/MS m/z: 274,90 [M-2tBu+1].

Preparación del Intermedio H, 6-cloro-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



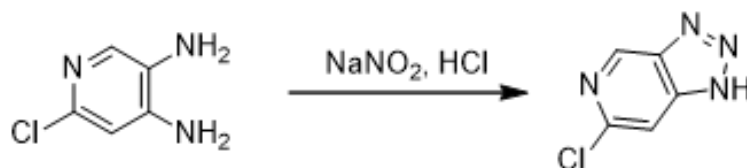
A una solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (5,0 g, 30,6 mmol, 1,0 eq) en dioxano (50 ml) y H₂O (25 ml) se añadió ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico (5,6 g, 30,6 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂-DCM (2,5 g, 3,0 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (29,9 g, 92,0 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se purgó y desgasificó con nitrógeno 3 veces y se agitó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se diluyó posteriormente con H₂O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-cloro-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (4,7 g, 17,6 mmol, 57,4 % de producción) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 267,1 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Preparación del Intermedio I, 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

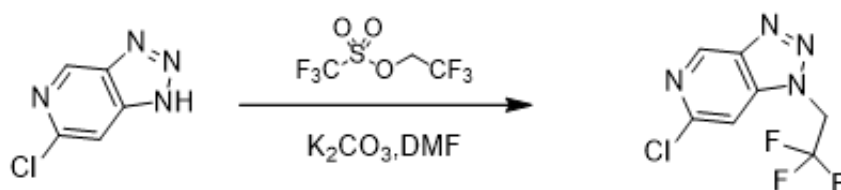


A una solución de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (4 g, 20,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió Cs_2CO_3 (6,58 g, 20,2 mmol, 1 equiv.) seguido de la adición gota a gota de trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,39 g, 23,2 mmol, 1,15 equiv.). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la t.a. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (5 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/hexanos), el primer pico de elución fue 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (3,63 g, 64 %) como un sólido amarillo pálido. ES/MS m/z : 279,90 $[\text{M}+\text{H}]$.

Preparación del Intermedio J, 6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazolo[4,5-c]piridina

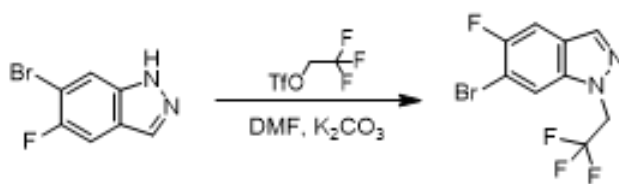


A una solución de 6-cloropiridina-3,4-diamina (800 mg, 4,4 mmol, 1 equiv. HCl) en HCl (10 ml) se añadió NaNO_2 (337,2 mg, 4,9 mmol, 1,1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó con K_2CO_3 a 0-10 °C hasta pH = 9, después, la mezcla se filtró y el sólido resultante se secó al vacío para dar 6-cloro-1H-triazolo[4,5-c]piridina (310 mg, 2,0 mmol, 45 % de producción) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 155,2 [M+H]



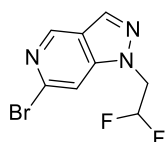
A una solución de 6-cloro-1H-triazolo[4,5-c]piridina (300 mg, 1,9 mmol, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se añadió trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (675,7 mg, 2,9 mmol, 1,5 eq) y K_2CO_3 (536,5 mg, 3,8 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (8 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-13 % de EtOAc/PE) para proporcionar 6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazolo[4,5-c] piridina (100 mg, 422,6 μmol , 21,78 % de producción) como un sólido blanco. ES/MS m/z: 237,2 [M+H].

Preparación del Intermedio K, 6-bromo-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol



A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol (1 g, 4,6 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,2 g, 9,3 mmol, 2 eq) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,6 g, 6,9 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-bromo-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol (740 mg, 54 % de producción) como un sólido amarillo.

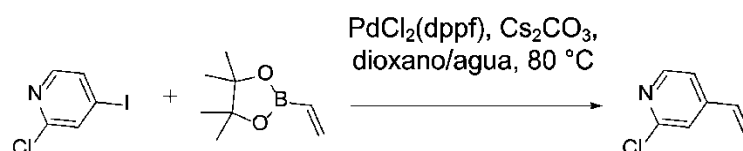
Preparación del Intermedio L, 6-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



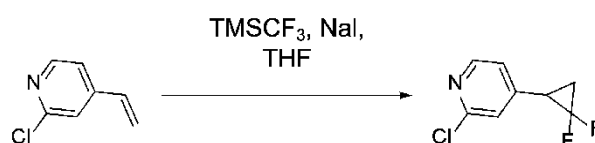
Se preparó 6-bromo-1-(2,2-difluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina de la manera descrita para la síntesis del Intermedio **K**, 6-bromo-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo) -1H-indazol, pero que reemplaza 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol con 6-

bromo-1H-pirazolo [4,3-c]piridina y trifluoroetanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo con trifluoroetanosulfonato de 2,2-difluoroetilo.

Preparación del Intermedio M, 2-cloro-4- (2,2-difluorociclopropil)piridina

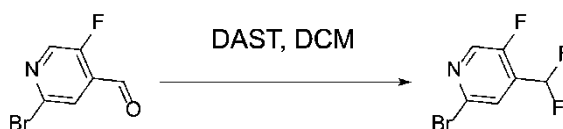


Etapa 1: A una solución de 2-cloro-4-yodopiridina (2,0 g, 8,3 mmol, 1,0 eq) en dioxano (2 ml) y H_2O (1 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 g, 8,3 mmol, 1,4 ml, 1,0 eq), Cs_2GO_3 (8,1 g, 25,0 mmol, 3,0 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,36 g, 1,67 mmol, 0,2 eq) bajo N_2 . La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La reacción se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-cloro-4-vinilpiridina (500 mg, 25 % de producción) como un aceite amarillo.



Etapa 2: A una solución de 2-cloro-4-vinilpiridina (500,0 mg, 3,5 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml) se añadió NaI (268,4 mg, 1,7 mmol, 0,5 eq), después, se añadió a 70 °C trimetil(trifluorometil)silano (1,7 g, 12,5 mmol, 3,5 eq), la reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró posteriormente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0~20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-cloro-4-(2,2-difluorociclopropil)piridina (480,0 mg, 45 % de producción) como un aceite naranja.

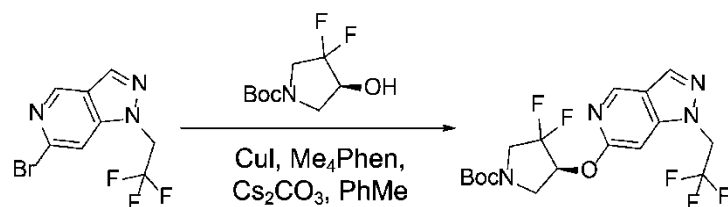
Intermedio N, 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina



A una solución de 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (1,0 g, 4,9 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió DAST (1,4 g, 8,8 mmol, 1,1 ml, 1,8 eq) a -20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (970,0 mg, crudo) como aceite amarillo.

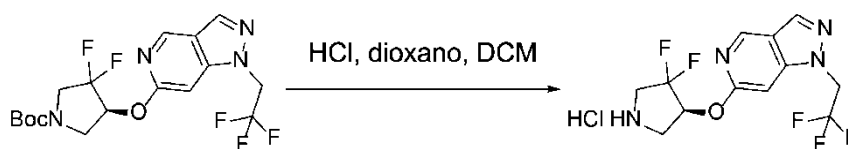
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,38 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio O, (S)-3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



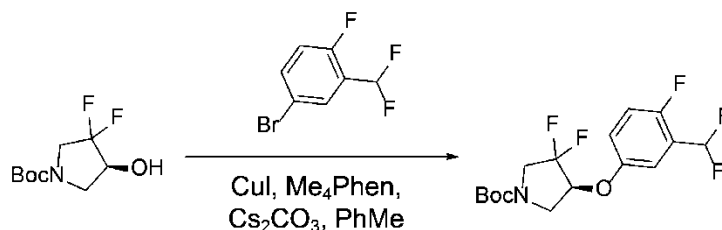
A cada uno de los cuatro recipientes duplicados se añadió 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (565 mg, 2,0 mmol, 1 equiv.), (S)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.), yoduro de cobre (192 mg, 1,0 mmol, 0,5 equiv.), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (95 mg, 0,40 mmol, 0,2 equiv.), Cs₂CO₃ (985 mg, 3,0 mmol, 1,5 equiv.) y PhMe (18 ml). Los recipientes se sellaron y se calentaron a 120 °C. Después de 16 horas, las cuatro reacciones se combinaron, se diluyeron con EtOAc, se filtraron a través de celite y se concentraron *al vacío*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar (S)-3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,77 g, 80 %) como una espuma blanca. ES/MS m/z: 423,03 [M+H].

Preparación del Intermedio P, clorhidrato de (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil) -1H-pirazolo[4,3-c]piridina



A una solución de (S)-3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,56 g, 3,69 mmol, 1 equiv.) en DCM (6 ml) se añadió 4 M HCl en dioxano (3 ml, 12 mmol, 3,25 equiv.). Después de 16 horas, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina; clorhidrato (1,46 g) como un sólido blanco.

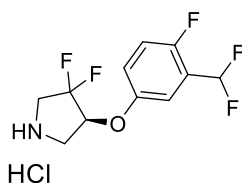
Preparación del Intermedio Q, (S)-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (4S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato terc-butilo (500 mg, 2,2 mmol, 1 eq) en tolueno (10 ml) se añadieron 4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluoro-benceno (504,0 mg, 2,2 mmol, 1 eq), CuI (106,6 mg, 559,9 μmol , 0,25 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (105,8 mg, 448,0 μmol , 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,4 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se purgó y se desgasificó con nitrógeno 3 veces, después, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla

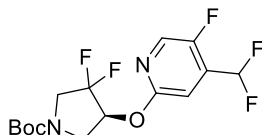
de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por columna ultrarrápida (0-20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (290 mg, 35 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ 7,16 (br s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 6,7-7,0 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 3,6-4,0 (m, 4H), 1,49 (br s, 9H).

Preparación del Intermedio N, (S)-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina; clorhidrato



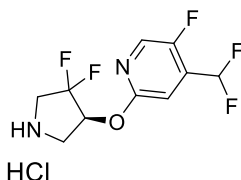
Se preparó (S)-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina de la manera descrita para la síntesis del **Intermedio P** clorhidrato de (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, pero que reemplaza (S)-3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo con 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo.

Preparación del Intermedio R, 4-((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



Se preparó 4-((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo de la manera descrita para el **Intermedio P**, 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo pero que reemplaza 4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluoro-benceno con 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,08 (br s, 1H), 7,05 (br, 1H), 6,82 (t, $J = 54,2$ Hz, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,92 - 3,75 (m, 4H), 1,48 (br s, 9H).

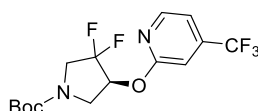
Preparación del Intermedio S, (S)-4-(difluorometil)-2-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-5-fluoropiridina; clorhidrato



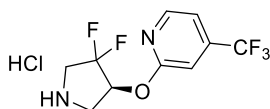
(S)-4-(difluorometil)-2-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-5-fluoropiridina; Se preparó clorhidrato de la manera descrita para la síntesis del **Intermedio P**, (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-*c*]piridina,

pero que reemplaza (S)-3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil) -1H-pirazolo[4,3-c] piridin-6-il)oxi) pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con 4-((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 1H), 5,93 – 5,86 (m, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 4H), 3,77 (td, $J = 2,4, 13,7$ Hz, 1H)

Preparación del Intermedio T, (S)-3,3-difluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se preparó (S)-3,3-difluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo de la manera descrita para el **Intermedio P**, 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi) -3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo pero que reemplaza 4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluoro-benceno con 2-bromo-4-(trifluorometil)-piridina.

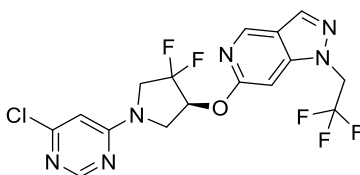


Se preparó (S)-2-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-4-(trifluorometil)piridina de la manera descrita para la síntesis de clorhidrato de (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, pero que reemplaza (S)-

3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo) -1H-pirazolo[4,3-c] piridin-6-il)oxi) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo con (S)-3,3-difluoro-4-((4-(trifluorometil)piridina-2-il)oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

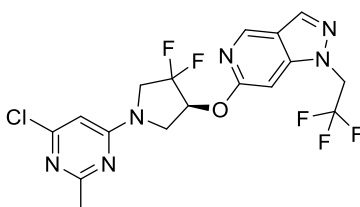
SNAr de éteres de pirrolidina

Preparación del Intermedio U, (S)-6-((1-(6-cloropirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



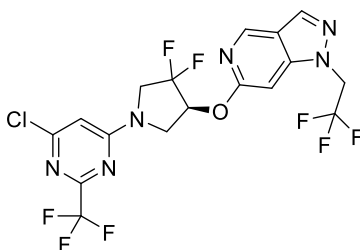
A una solución de 4-cloro-6-fluoro-pirimida (36,9 mg, 0,279 mmol, 2 equiv.) y clorhidrato de 6-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-1-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazolo[4,3-c]piridina (50,0 mg, 0,139 mmol, 1 equiv.) en NMP (0,5 ml) se añadió DIPEA (0,0607 ml, 0,348 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc/agua, se extrajo dos veces con EtOAc, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-70 % en EtOAc/hexanos). ES/MS m/z: 434,90 [M+H].

Preparación del Intermedio V, (S)-6-((1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



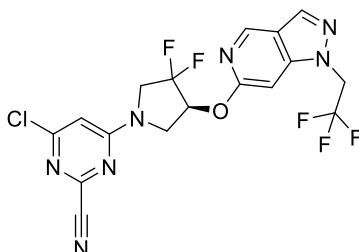
Se preparó (S)-6-((1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de la manera descrita para el **Intermedio U**, pero que reemplaza 4-cloro-6-fluoro-pirimidina con 4-cloro-6-fluoro-pirimidina. ES/MS m/z: 448,90 [M+H].

Preparación del Intermedio W, (S)-6-((1-(6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



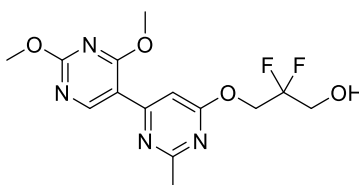
Se sintetizó (S)-6-((1-(6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de manera similar al **Intermedio U**, que reemplaza 4-cloro-6-fluoro-pirimidina con 4,6-dicloro-2-(trifluorometil)pirimidina, DMF en lugar de NMP y la reacción se agitó a 60° c durante 2 horas. ES/MS m/z: 502,80 [M+1].

Preparación del Intermedio X, (S)-4-cloro-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carbonitrilo



Se preparó (S)-4-cloro-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carbonitrilo de la manera descrita para el **Intermedio U**, pero que reemplaza 4-cloro-6-fluoro-pirimidina con 4,6-dicloropirimidina-2-carbonitrilo. ES/MS m/z: 460,00 [M+H].

Preparación del Intermedio Y, 3-((2',4'-dimetoxi-2-metil- [4,5'-bipirimidin] -6-il)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol

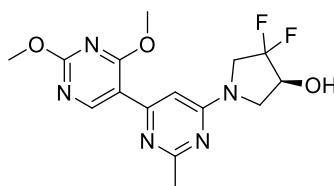


A una solución de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (1,0 g, 9,3 mmol, 5,0 eq) en THF (15 ml) se añadió NaH (224,9 mg, 5,6 mmol, 60 % de pureza, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Se añadió 6-cloro-2',4'-dimetoxi-2-

metil-4,5'-bipirimidina (500 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl (10 ml) y, después, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-cloro-((2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol (350 mg, 38 % de producción) como un sólido blanco.

Acoplamiento C-N de éteres de pirrolidina

Preparación del Intermedio Z, (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol

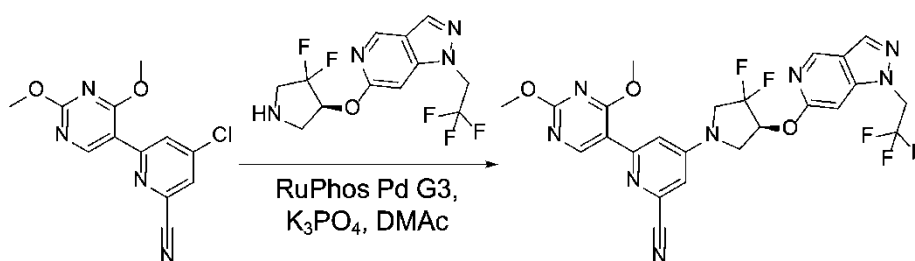


A una solución de 6-cloro-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (200 mg, 749,9 umol, 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadieron (3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (119,6 mg, 749,9 umol, 1 eq, HCl), Pd(OAc)₂ (16,8 mg, 75,0 umol, 0,1 eq), Cs₂CO₃ (488,7 mg, 1,5 mmol, 2 eq) y Xantphos (43,3 mg, 75,0 umol, 0,1 eq). La suspensión se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla se agitó bajo N₂ a 100 °C durante 12 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un

aproximado de 50 % de pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (8 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (ISCO de sílice 4 g, 0-6 % de MeOH en DCM, gradiente durante 20 min R_f = 0,56) para proporcionar (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (140 mg, 396,2 μ mol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ES/MS m/z: 354,1 [M+H].

Etapas tardías, acoplamiento C-N de éteres de pirrolidina

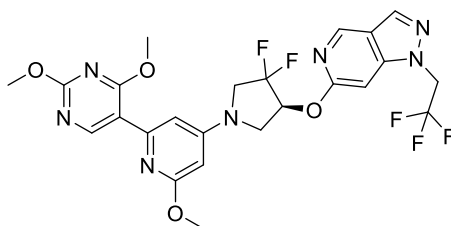
Preparación del Intermedio AA, (S)-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo



A 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo (70 mg, 0,18 mmol, 1 equiv), clorhidrato de (S)-6-((4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina (110 mg, 0,31 mmol, 1,2 equiv), RuPhos Pd G3 (13 mg, 0,02 mmol, 0,07 equiv), y K₃PO₄ (136 mg, 0,64 mmol, 2,5 equiv) se añadió DMAc

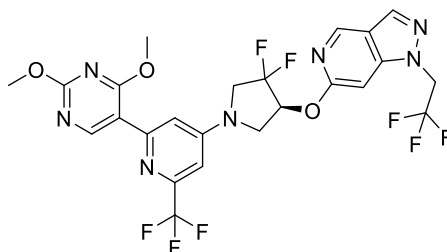
(3,5 ml). La mezcla se roció con Ar durante 10 minutos y después se calentó a 110 °C. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, se lavó con salmuera (4 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar (S)-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo (31 mg, 20 %) como residuo amarillo. ES/MS m/z: 563,10 (M+1).

Preparación del Intermedio BB, (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metoxipiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina



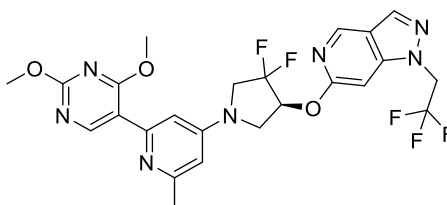
Se sintetizó (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metoxipiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina de manera similar al **Intermedio AA**, que reemplaza 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo con 5-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina. ES/MS m/z: 568,08 (M+1).

Preparación del Intermedio CC, (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-(trifluorometilo)piridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina



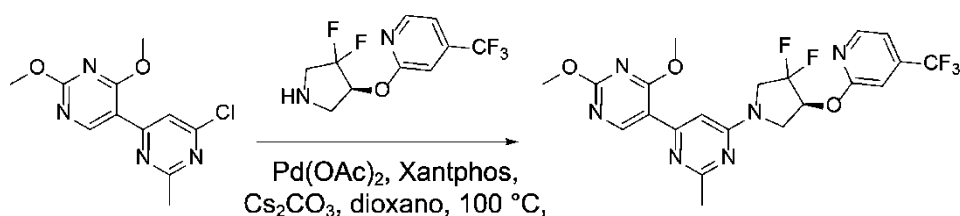
Se sintetizó (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-(trifluorometilo)piridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de manera similar al **Intermedio AA**, que reemplaza 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo con 5-(4-cloro-6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina. ES/MS m/z: 606,07 (M+1).

Preparación del Intermedio DD, (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metilpiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina



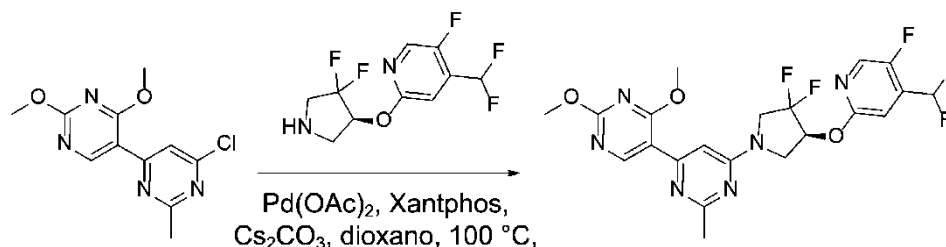
Se sintetizó (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metilpiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina de manera similar al **Intermedio AA**, que reemplaza 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo con 5-(4-cloro-6-metilpiridin-2-il)-2,4-dimetoxipirimidina. ES/MS m/z : 522,10 ($M+1$).

Preparación del Intermedio EE, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



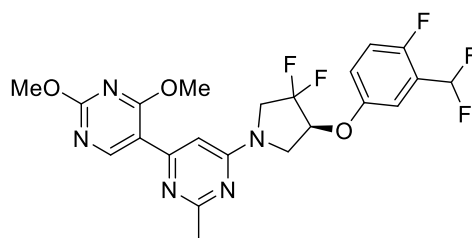
A una solución de 4-cloro-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina (80,0 mg, 299,9 μmol , 1,0 eq) en dioxano (2 ml) se añadió 2-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-4-(trifluorometil)piridina (80,4 mg, 299,9 μmol , 1,0 eq), Cs_2CO_3 (195,4 mg, 599,9 μmol , 2,0 eq), Pd(OAc)_2 (6,7 mg, 30,0 μmol , 0,1 eq) y Xantphos (17,3 mg, 30,0 μmol , 0,1 eq). La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante prep-TLC (SiO_2 , 2:1 éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) para dar (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (70,0 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Preparación del Intermedio FF, 4-[(4S)-4-[[4-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]oxi]-3,3-difluoro-pirrolidin-1-il]-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina



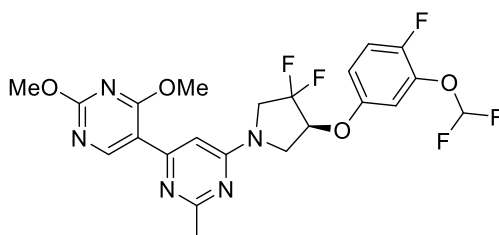
A una solución de 6-cloro-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (80 mg, 299,98 μmol , 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadió 4-(difluorometil)-2-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-5-fluoro-piridina (80,4 mg, 299,9 μmol , 1 eq), Pd(OAc)_2 (6,7 mg, 30,0 μmol , 0,1 eq) y Xantphos (17,3 mg, 30,0 μmol , 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (195,4 mg, 599,9 μmol , 2 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N_2 . La reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante prep-TLC (SiO_2 , 100 % de acetato de etilo) para dar 4-[(4S)-4-[[4-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]oxi]-3,3-difluoro-pirrolidin-1-il]-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina (60 mg, 120,38 μmol , 40,13 % de rendimiento) como aceite amarillo.

Preparación del Intermedio GG, (S)-6-(4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



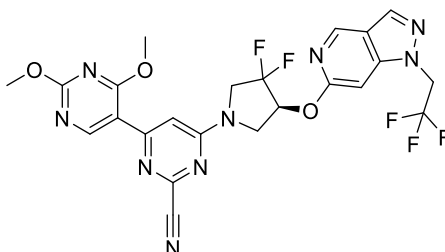
Se preparó (S)-6-(4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina de la manera descrita para el **Intermedio FF**, pero que reemplaza 4-(difluorometil)-2-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-5-fluoropiridina con (S)-4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina; clorhidrato.

Preparación del Intermedio HH, (S)-6-(4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



Se preparó (S)-6-(4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina de la manera descrita para el **Intermedio FF**, pero que reemplaza 4-(difluorometil)-2-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-5-fluoropiridina con (S)-4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidina; clorhidrato. ES/MS m/z: 514,1 [M+H].

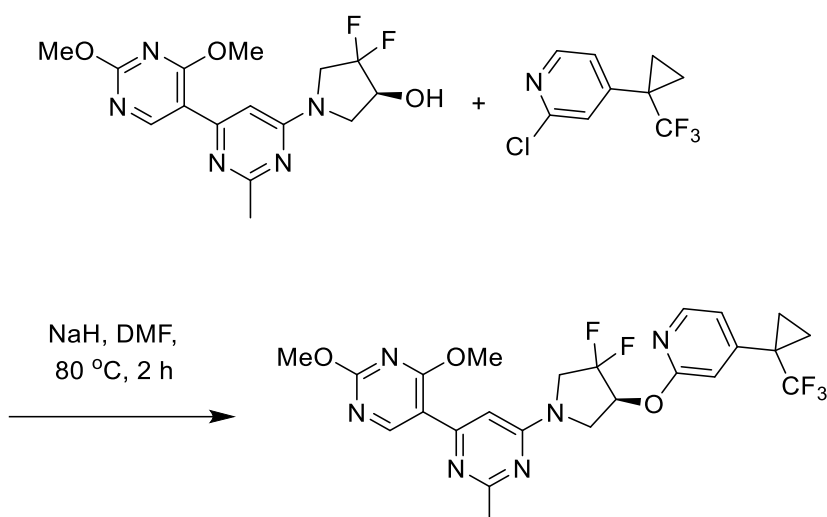
Preparación del Intermedio II, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-[4,5'-bipirimidina]-2-carbonitrilo



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-[4,5'-bipirimidina]-2-carbonitrilo de manera similar al **Intermedio AA**, que reemplaza 4,6-dicloropicolinonitrilo con (S)-4-cloro-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carbonitrilo. ES/MS m/z: 564,10 (M+1).

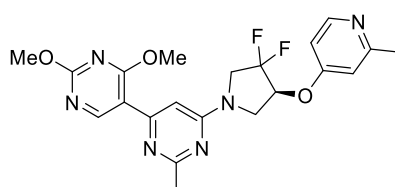
Alcohol SnAr:

Preparación del Intermedio JJ, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)oxi))pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



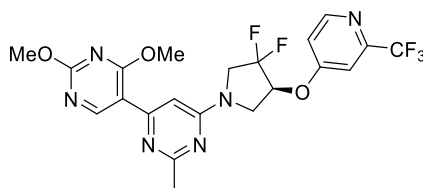
A una solución de 2-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina (62,7 mg, 283,0, 1,0 eq) en DMF (1 ml) se añadió NaH (22,6 mg, 566,0, 60 % de pureza, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min antes de la adición de (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (100 mg, 283,0 umol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl (6 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)oxi))pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (150 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Preparación del Intermedio KK, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



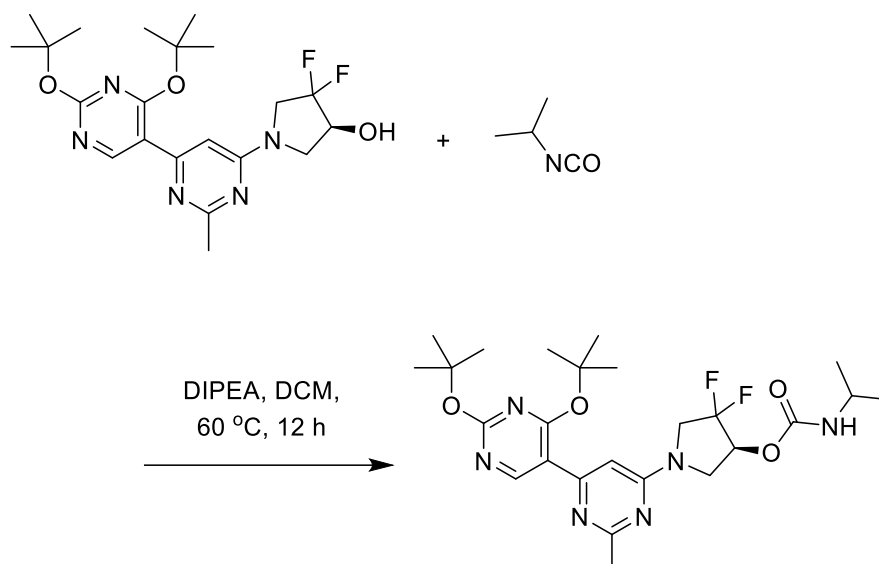
Se preparó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina de la manera descrita para el **Intermedio JJ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina con 4-fluoro-2-metilpiridina.

Preparación del Intermedio LL, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



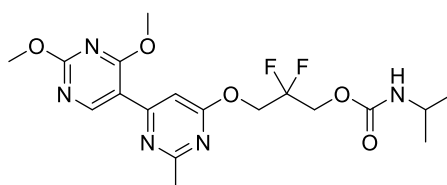
Se preparó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina de la manera descrita para el **Intermedio JJ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina con 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina.

Preparación del Intermedio MM, isopropilcarbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il



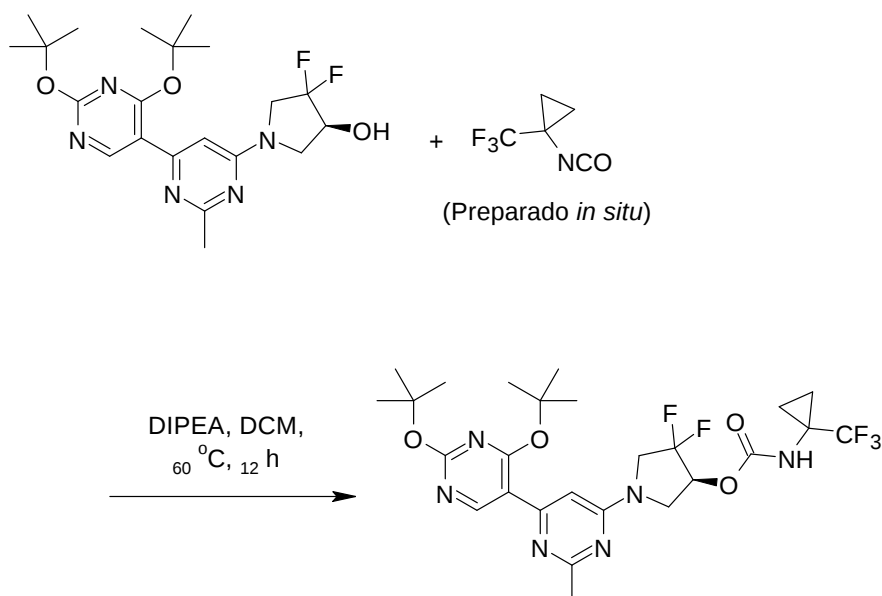
A una solución de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (100 mg, 228,5 μmol , 1 eq) en DCM (2 ml) se añadieron DIPEA (88,6 mg, 685,7 μmol , 119,4 μl , 3 eq) y 2-isocianatopropano (194,5 mg, 2,2 mmol, 224,1 μl , 10 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar isopropilcarbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il (120 mg, crudo) como un aceite marrón, y se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio NN, isopropilcarbamato de 3-((2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)oxi)-2,2-difluoropropilo



Se preparó isopropilcarbamato de 3-((2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)oxi)-2,2-difluoropropil de la manera descrita para el **Intermedio MM**, pero que reemplaza (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol con 3-((2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol.

Preparación del Intermedio OO, (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ilo

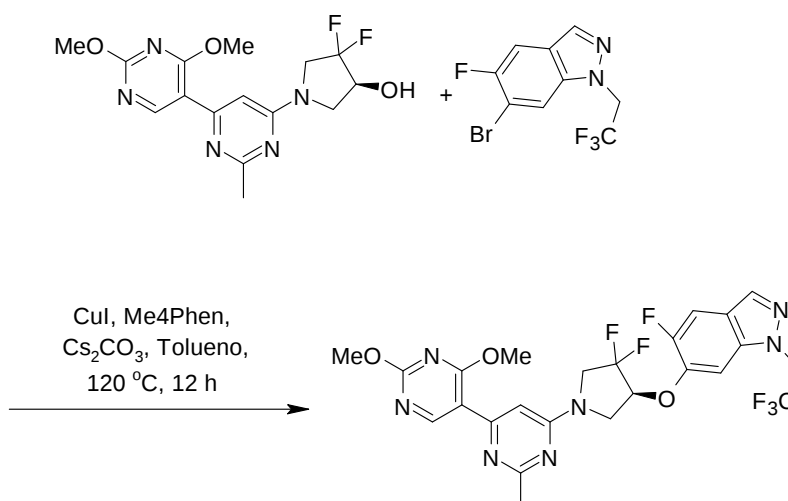


A una solución de ácido de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (120 mg, 778,7 μmol , 1 eq) en tolueno (1 ml) se añadió DPPA (225,0 mg, 817,7 μmol , 1,77,1 ul, 1,0 eq) y TEA (104,0 mg, 1,0 mmol, 143,0 ul, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después, se añadió una solución de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (68,1 mg, 155,7 μmol , 0,2 eq) y DIPEA (100,6 mg, 778,7 μmol , 135,6 ul, 1 eq) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3 ml) y se

extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il (260 mg, crudo) como un sólido amarillo.

Acoplamiento cruzado C-O catalizado por cobre:

Preparación del Intermedio PP, (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol

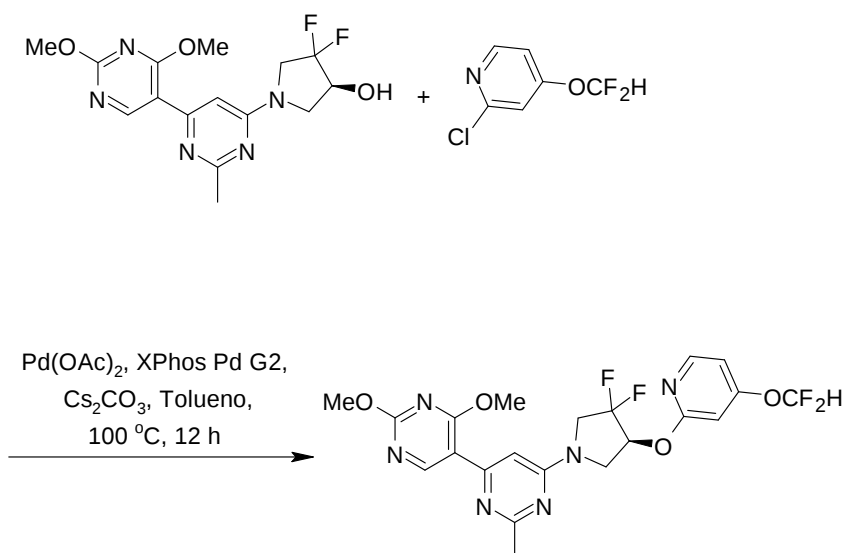


Una mezcla de (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (200 mg, 566,0 μmol , 1 eq), 6-bromo-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol (184,9 mg, 622,6 μmol , 1,1 eq), CuI (26,9 mg, 141,5 μmol , 0,2 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (26,7 mg, 113,2 μmol , 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (276,6 mg, 849,0 μmol , 1,5 eq) en tolueno (1,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2

(3 veces) y, después, la reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante prep-TLC (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1) para dar (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol (60 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Acoplamiento cruzado C-O catalizado por paladio:

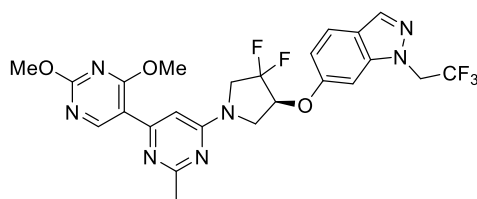
Preparación del Intermedio QQ, (S)-6-(4-((4-(difluorometoxi)piridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



A una solución de (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (130 mg, 0,368 mmol, 1 eq) en tolueno (3 ml) se añadió 2-

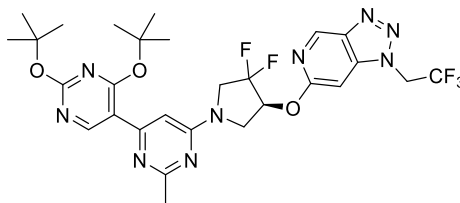
cloro-4-(difluorometoxi)piridina (66,0 mg, 0,368 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃ (299,7 mg, 0,920 mmol, 2,5 eq), XPhos-Pd-G2 (28,9 mg, 0,037 mmol, 0,1 eq) and Pd(OAc)₂ (8,2 mg, 0,037 mmol, 0,1 eq). La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-4 % de MeOH/DCM) para proporcionar 4-[(4S)-4-[[4-(difluorometoxi)-2-piridil]oxi]-3,3-difluoro-pirrolidin-1-il]-6- (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina. ES/MS m/z: 497,1 [M+H]

Preparación del Intermedio RR, (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol



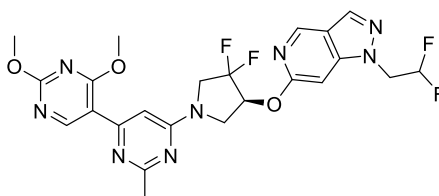
Se preparó (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol de la manera descrita para el **Intermedio QQ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina con 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)indazol. ES/MS m/z: 552,3 [M+H].

Preparación del Intermedio SS, (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina



Se preparó (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol de la manera descrita para el **Intermedio QQ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina con 6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)triazolo[4,5-c]piridina y (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol con (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol. ES/MS m/z: 638,2 [M+H].

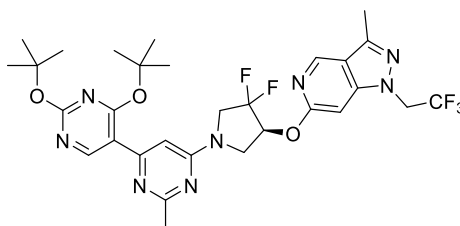
Preparación del Intermedio TT, (2,2-difluoroetilo)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



Se preparó (2,2-difluoroetilo)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de la manera descrita

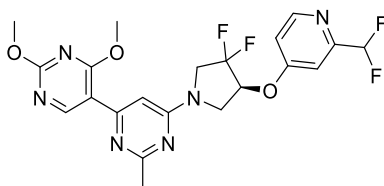
para el **Intermedio QQ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina con 6-bromo-1-(2,2-difluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina.

Preparación del Intermedio UU, (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



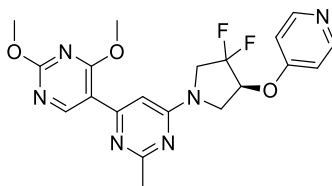
Se preparó (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina de la manera descrita para el **Intermedio QQ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina con 6-cloro-3-metilo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazolo[4,3-c]piridina y (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol con (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol.

Preparación del Intermedio VV, (S)-6-(4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



Se preparó (S)-6-(4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina de la manera descrita para el **Intermedio QQ**, pero que reemplaza 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina con 4-bromo-2-(difluorometil)piridina.

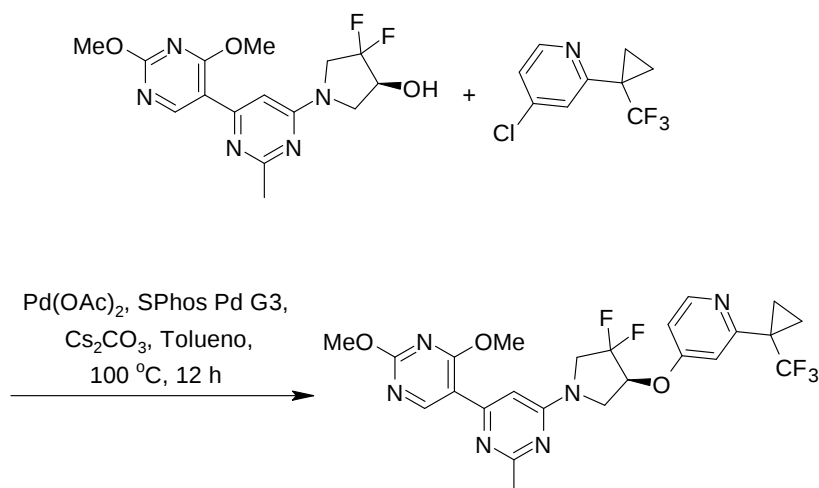
Preparación del Intermedio XX, (S)-6-(3,3-difluoro-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



A una solución de (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (195 mg, 551,9 μmol , 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió 4-bromopiridina (174,4 mg, 1,1 mmol, 2 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24,8 mg, 110,3 μmol , 0,2 eq), Xantphos (63,8 mg, 110,3 μmol , 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (359,6 mg, 1,10 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 1 min, después, se calentó a 100 °C, y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y EtOAc, se filtró y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc (3 ml * 3). Después, los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (5 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25-30 % de EA/PE) para proporcionar

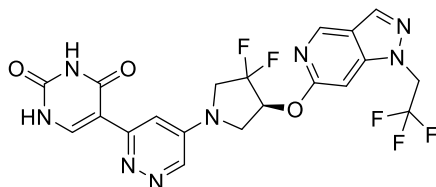
(S)-6-(3,3-difluoro-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (85 mg, 164,5 μ mol, 29,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Preparación del Intermedio YY, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina



Se cargó un vial de microondas con (S)-1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ol (60 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), 4-bromo-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridina (67,8 mg, 0,255 mmol, 1,5 equiv.), Pd(OAc)₂ (3,8 mg, 0,017 mmol, 10 % mol), SPhos Pd G3 (12,4 mg, 0,017 mmol, 10 % mol), Cs₂CO₃ (138 mg, 0,425 mmol, 2,5 equiv.) y se añadió tolueno recién desgasificado (1,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 ° C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La mezcla cruda resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS m/z: 538,92 [M+H].

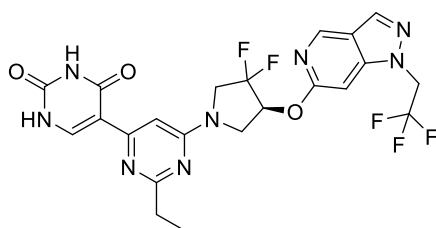
Preparación del Intermedio ZZ, (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se cargó un vial de microondas con 5- (5-cloropiridazin-3-il)-2,4-dimetoxipirimidina (50,0 mg, 0,198 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 6-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-1-(2,2,2-trifluoroetilo)pirazolo[4,3-c] piridina (71,0 mg, 0,198 mmol, 1 equiv.), RuPhos Pd G3 (14,7 mg, 0,0198 mmol, 10 % mol) y fosfato de potasio tribásico (126 mg, 0,594 mmol, 3 equiv.). Después, el recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, antes de la adición de tBuOH recién desgasificado (1,06 ml). El recipiente de reacción sellado se calentó posteriormente a 110 °C y se agitó durante 16 horas. La dimetoxi pirimidina se hidrolizó bajo las condiciones de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró, se diluyó con agua, se neutralizó con 5 gotas de TFA y se purificó mediante HPLC (0-80 % de ACN/agua con TFA) para proporcionar el compuesto del título. ES/MS m/z: 510,72 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,42 (pd, J = 9,1, 4,6 Hz, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,00 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,14 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -74,65 (s, 3F), -108,18 (d, J = 238,3 Hz, 1F), -119,23 (d, J = 238,4 Hz, 1F).

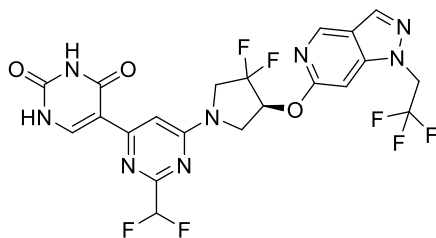
SNAr de éter de pirrolidina + desprotección

Ejemplo 1: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-etilo-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se combinaron 2,4-diterc-butoxi-5-(6-cloro-2-etil-pirimidin-4-il)pirimidina (64,9 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de 6-[(3S)-4,4-difluoropirrolidin-3-il]oxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (58,0 mg, 0,162 mmol) y se diluyeron con NMP (0,8 ml). Se añadió DIPEA (0,0704 ml, 0,404 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después, se añadió TFA (0,124 ml, 1,62 mmol) directamente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DMF/agua y se purificó mediante RP-HPLC (10-90 % de MeCN/H₂O con modificador de TFA, columna Gemini) para proporcionar (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-etilo-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona. ES/MS m/z: 538,9 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (qt, J = 9,9, 4,8 Hz, 2H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 2,85 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz), -75,13, -106,80 – -110,42 (m), -117,86 – -120,70 (m).

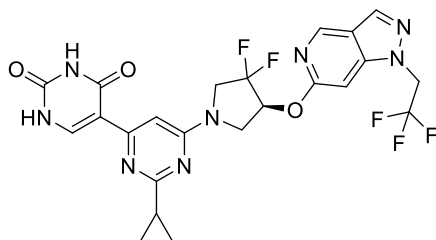
Ejemplo 2: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-(difluorometil)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se preparó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-(difluorometil)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de la manera descrita para el **Ejemplo 1**, pero que reemplaza 2,4-diterc-butoxi-5-(6-cloro-2-etil-pirimidin-4-il)pirimidina con 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-(difluorometil)-4,5'-bipirimidina. ES/MS m/z: 560,80 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 1H), 11,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,40 (qd, J = 9,1, 1,8 Hz, 2H), 4,27 – 4,01 (m, 3H), 3,79 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,16 (t, J = 9,0 Hz, 3F), -75,44 (s, 3F), -108,70 (m, 1F), -119,19 (m, 1F), -119,47 (d, J = 54,6 Hz, 2F).

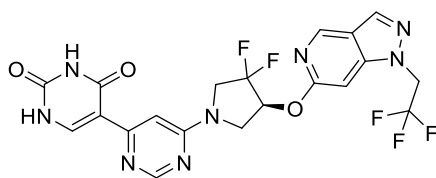
SNAr de éter de pirrolidina con desprotección

Ejemplo 3: Preparación de (S)-2-ciclopropil-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



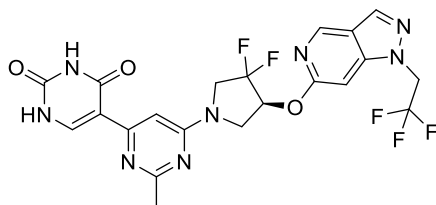
Se preparó (S)-2-ciclopropil-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de la manera descrita para el **Ejemplo 1**, pero que reemplaza 2,4-diterc-butoxi-5-(6-cloro-2-etil-pirimidin-4-il)pirimidina con 2',4'-di-terc-butoxi-6-cloro-2-ciclopropil-4,5'-bipirimidina. ES/MS m/z: 550,90 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,40 (qt, J = 10,1, 4,8 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 35,1, 24,7 Hz, 6H), 3,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,17 (s, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -75,04 (s, 3F), -108,40 (t, J = 254,5 Hz, 1F), -118,90 (d, J = 267,5 Hz, 1F).

Ejemplo 4: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



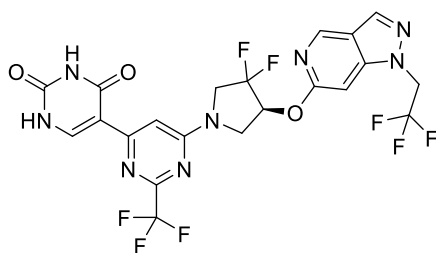
Se cargó un vial de microondas con ácido (2,4-diterc-butoxipirimidin-5-il)borónico (43,5 mg, 0,162 mmol, 1,5 equiv.), Pd Cl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,41 mg, 0,00541 mmol, 5 % mol) y carbonato de cesio (70,4 mg, 0,216 mmol, 2 equiv.). Después, el recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, antes de la adición de una solución recién desgasificada de 6-[(3S)-1-(6-cloropirimidin-4-il)-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il]oxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina (47,0 mg, 0,108 mmol, 1 equiv) en dioxano/agua (5:1, 1,2 ml) La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc/agua, se extrajo dos veces con EtOAc, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se disolvió en DCM (4 ml), se añadió TFA (0,5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. La diona de pirimidina resultante se purificó mediante HPLC (0-80 % de ACN/agua con TFA) para proporcionar el compuesto del título. ES/MS m/z: 510,88 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,41 (qd, J = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 4,39 – 4,10 (m, 3H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -75,16 (s, 3F), -108,46 (m, 1F), -118,96 (m, 1F).

Ejemplo 5: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



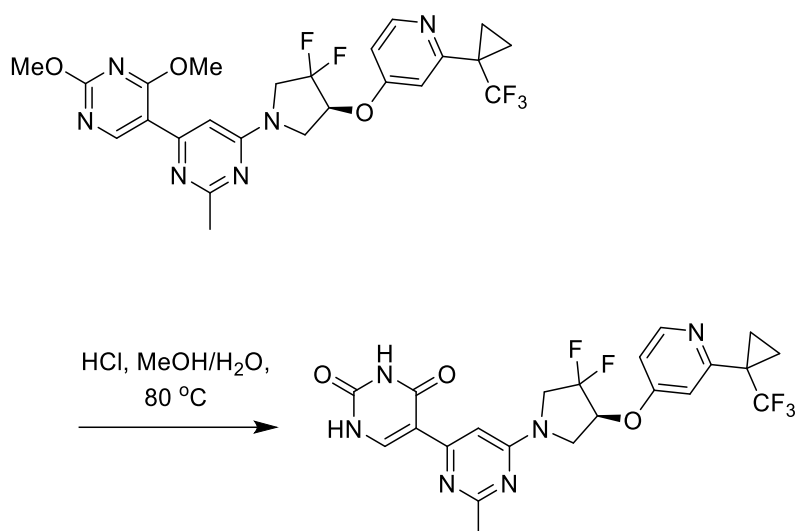
Se preparó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de la manera descrita para el **Ejemplo 4** pero que reemplaza (S)-6-((1-(6-cloropirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina con (S)-6-((1-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il) oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. ES/MS m/z: 524,9 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,41 (qd, J = 9,1, 3,1 Hz, 2H), 4,40 – 4,15 (m, 4H), 2,57 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,14 (t, J = 9,2 Hz, 3F), -75,09 (s, 3F), -109,49 (m, 1F), -119,09 (m, 1F).

Ejemplo 6: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-(difluorometil)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



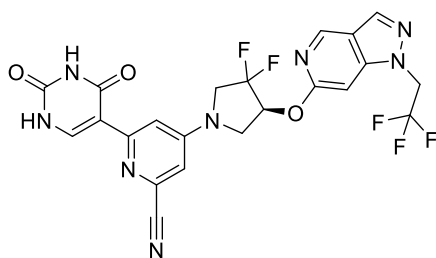
Se preparó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de la manera descrita para el **Ejemplo 4** pero reemplazando 6-[(3S)-1-(6-cloropirimidin-4-il)-4,4-difluoro-pirrolidin-3-il)oxi]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[4,3-c]piridina con (S)-6-((1-(6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. ES/MS m/z: 578,85 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 11,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,51 – 8,33 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (qd, J = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 4,28 – 4,03 (m, 3H), 3,81 (s, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70,17 (t, J = 9,0 Hz, 3F), -70,52 (s, 3F), -75,52 (s, 3F), -108,51 (dd, J = 411,5, 237,5 Hz, 1F), -118,89 (dd, J = 410,6, 237,6 Hz, 1F).

Ejemplo 7: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



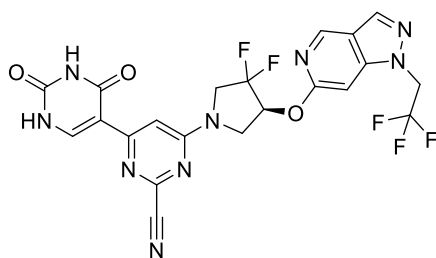
A una solución de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina (91 mg, 0,169 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1,3 ml) se añadió 2 N HCl (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 oC durante 1,5 horas antes de concentrarse al vacío. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (10-90 % de MeCN/H₂O con modificador de TFA, columna Gemini) para proporcionar (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'-(1H,3'H)-diona. ES/MS m/z: 510,90 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 5,4, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,37 – 4,10 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,44 – 1,28 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66,61 (s, 3F), -75,04 (s, 3F), -106,70 (m, 1F), -120,47 (m, 1F).

Ejemplo 8: Preparación de S)-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)picolinonitrilo



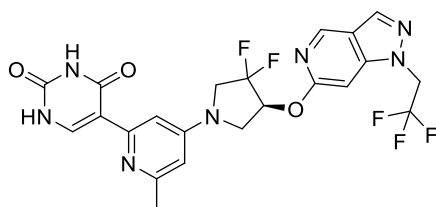
Se sintetizó (S)-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)picolinonitrilo de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)picolinonitrilo. ES/MS m/z : 535,02 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,04 – 5,95 (m, 1H), 5,40 (q, $J = 9,4, 9,0$ Hz, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 3H), 3,69 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -70,16 (t, $J = 9,1$ Hz), -75,22, -108,08 (dtd, $J = 236,7, 16,6, 7,6$ Hz), -118,53 – -119,58 (m).

Ejemplo 9: Preparación de (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahidro-[4,5'-bipirimidina]-2-carbonitrilo



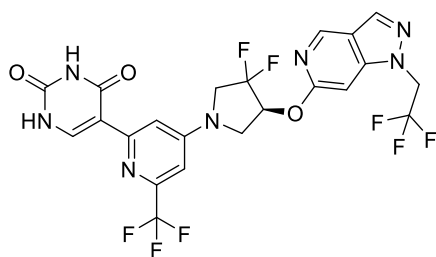
Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahidro-[4,5'-bipirimidina]-2-carbonitrilo de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-[4,5'-bipirimidina]-2-carbonitrilo para proporcionar la sal de TFA. ES/MS m/z: 536,01 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 – 8,29 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,05 – 5,86 (m, 1H), 5,40 (qd, J = 9,0, 2,3 Hz, 2H), 4,28 – 3,99 (m, 3H), 3,87 – 3,71 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -70,15 (t, J = 9,0 Hz), -75,08, -107,20 – -109,81 (m), -117,84 – -120,44 (m).

Ejemplo 10: Preparación de (S)-5-(4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



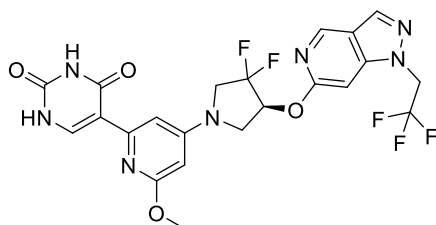
Se sintetizó (S)-5-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metoxipiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina para proporcionar la sal de TFA. ES/MS m/z: 524,09 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 12,02 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 11,85 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 6,16 – 5,94 (m, 1H), 5,42 (qd, J = 9,1, 3,4 Hz, 2H), 4,36 – 4,05 (m, 3H), 3,97 – 3,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -70,15 (d, J = 9,1 Hz), -74,88, -108,52 (dd, J = 239,7, 104,4 Hz), -119,28 (dd, J = 238,5, 26,5 Hz).

Ejemplo 11: Preparación de (S)-5-(4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Se sintetizó (S)-5-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con ((S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina para proporcionar la sal de TFA. ES/MS m/z: 578,00 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 11,38 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,05 – 5,96 (m, 1H), 5,40 (qd, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 4,18 – 3,98 (m, 3H), 3,72 (dt, J = 11,9, 3,0 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -67,43, -70,16 (t, J = 9,1 Hz), -75,49, -108,10 (dtd, J = 237,3, 16,5, 15,8, 8,6 Hz), -118,57 – -119,56 (m).

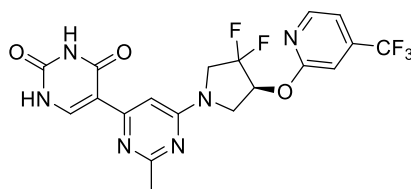
Ejemplo 12: Preparación de (S)-5-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-metoxipiridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Se sintetizó (S)-5-4-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-6-metoxipiridin-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-

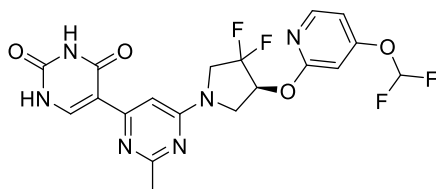
(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-((1-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-metoxipiridin-4-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo [4,3-c]piridina para proporcionar la sal de TFA. ES/MS m/z : 540,07 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,96 – 11,27 (m, 2H), 8,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,24 – 5,86 (m, 3H), 5,40 (qt, $J = 9,2, 4,5$ Hz, 2H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 – 3,69 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -70,15 (d, $J = 9,1$ Hz), -75,24, -108,24 (d, $J = 249,6$ Hz), -119,25 (d, $J = 237,6$ Hz).

Ejemplo 13: Preparación de 5-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-[[4- (trifluorometil)-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirimidina-2,4-diona



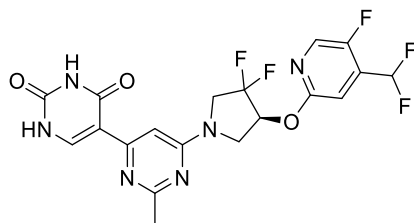
Se sintetizó 5-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-[[4- (trifluorometil)-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il]-1H-pirimidina-2,4-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con 4- [(4S)-3,3-difluoro-4-[[4-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-il]-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina. MS (ESI): $m/z = 471,1$ [M+H] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,35 - 12,16 (m, 1H), 11,83 (br s, 1H), 8,65 - 8,48 (m, 2H), 7,54 - 7,19 (m, 3H), 6,04 (br s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 3H), 4,09 - 3,89 (m, 1H), 2,62 (s, 3H)

Ejemplo 14: (S)-6-(4-((4-(difluorometoxi)piridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



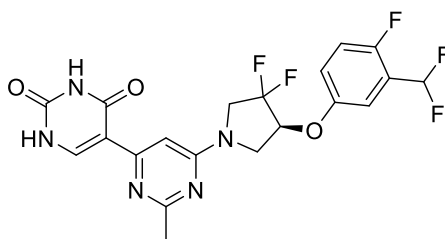
Se sintetizó (S)-6-(4-((4-(difluorometoxi)piridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(4-((4-(difluorometoxi)piridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): $m/z = 469,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,54 - 13,51 (m, 1H), 12,40 (br s, 1H), 11,86 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 72,4$ Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,98 (dd, $J = 1,9, 5,8$ Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 3H), 4,06 - 3,86 (m, 1H), 2,65 (br s, 3H)

Ejemplo 15: (S)-6-(4-((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(4-((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza a (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con 4-[(4S)-4-[[4-(difluorometil)-5-fluoro-2-piridil]oxi]-3,3-difluoropirrolidin-1-il]-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-metil-pirimidina. MS (ESI): m/z = 471,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (br s, 1H), 11,83 (br s, 1H), 8,51 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,42 - 7,10 (m, 3H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 4,38 - 4,17 (m, 3H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 2,58 (br s, 3H)

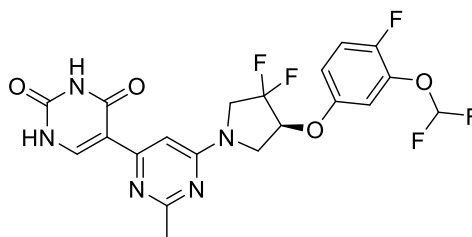
Ejemplo 16: (S)-6-(4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. ES/MS m/z: 470,0 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,14 (br

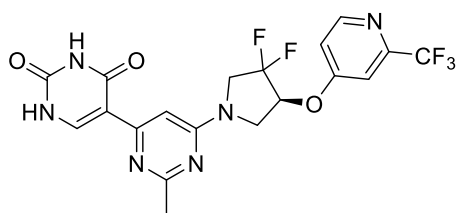
s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,51 (br d, 1H, J=5,6 Hz), 7,0-7,5 (m, 5H), 5,52 (br s, 1H), 4,1-4,4 (m, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 2,58 (br s, 3H)

Ejemplo 17: (S)-6-(4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



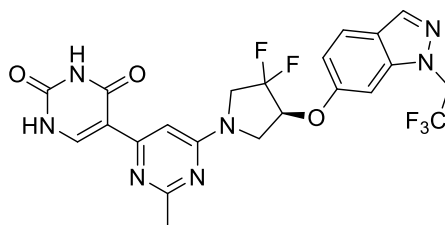
Se sintetizó (S)-6-(4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(4-(3-(difluorometoxi)-4-fluorofenoxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): m/z = 486,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,50 - 12,18 (m, 1H), 11,88 (br s, 1H), 8,64 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,98 (m, 5H), 5,69 - 5,34 (m, 1H), 4,39 - 4,00 (m, 4H), 2,63 (s, 3H).

Ejemplo 18: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): $m/z = 471,1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,36 (br s, 1H), 11,90 (br s, 1H), 8,70 - 8,54 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,1, 5,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,98 - 5,78 (m, 1H), 4,47 - 4,17 (m, 3H), 4,08 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,64 (br s, 3H).

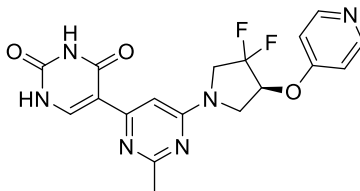
Ejemplo 19: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al

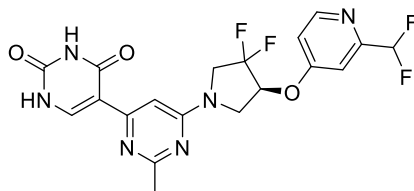
Ejemplo 7, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol. MS (ESI): $m/z = 524,2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,21 - 12,03$ (m, 1H), 11,81 (br s, 1H), 8,51 (br d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 1,9, 8,9$ Hz, 1H), 5,38 (br dd, $J = 9,3, 10,8$ Hz, 3H), 4,44 - 4,12 (m, 3H), 4,06 - 3,86 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 20: (S)-6-(3,3-difluoro-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



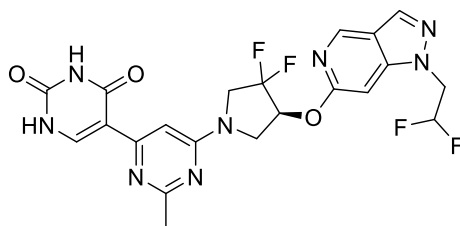
Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina)-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(3,3-difluoro-4-(piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): $m/z = 403,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,39$ (br s, 1H), 11,85 (br s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,70 (br s, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,30 (br s, 1H), 6,22 - 5,89 (m, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 3H), 4,17 (br s, 1H), 2,65 (br s, 3H).

Ejemplo 21: (S)-6-(4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



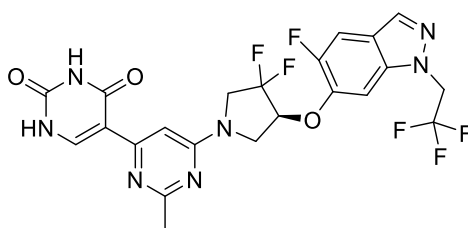
Se sintetizó (S)-6-(4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(4-((2-(difluorometil)piridin-4-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): $m/z = 453,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta =$ 12,22 (br s, 1H), 11,89 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J=5,8$ Hz), 8,52 (br d, 1H, $J=6,1$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J=2,4, 5,6$ Hz), 7,21 (s, 1H), 6,8-7,1 (m, 1H), 5,7-6,0 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 3H), 4,04 (br d, 1H, $J=13,0$ Hz), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 22: (S)-6-(4-((1-(2,2-difluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(4-((1-(2,2-difluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-1-(2,2-difluoroetilo)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. MS (ESI): $m/z = 507,1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (br s, 1H), 11,89 (br s, 1H), 8,85 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,36 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,24 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,58 - 6,25 (m, 1H), 6,14 - 5,92 (m, 1H), 5,00 - 4,81 (m, 2H), 4,37 (br dd, $J = 5,5, 12,6$ Hz, 3H), 4,00 (br t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,64 (br s, 3H).

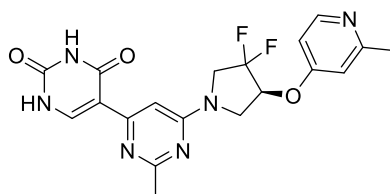
Ejemplo 23: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((5-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-indazol-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-((1-(2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-5-fluoro-1-(2,2,2-

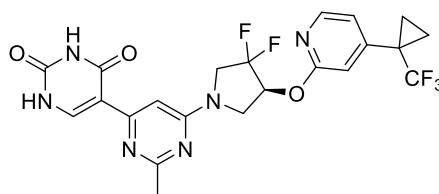
trifluoroetilo)-1H-indazol. MS (ESI): m/z = 542,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,56 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 5,64 - 5,32 (m, 3H), 4,46 - 4,17 (m, 3H), 4,07 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 24: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



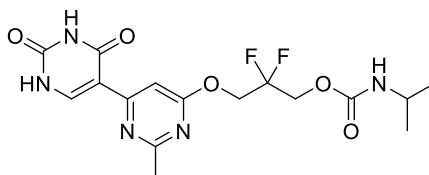
Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina)-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-metilpiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): m/z = 417,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,78 - 8,66 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,6, 6,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 4,34 (br s, 3H), 4,14 (br d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 3H).

Ejemplo 25: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-(4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con (S)-6-(3,3-difluoro-4-((4-(1-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina. MS (ESI): $m/z = 511,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (br d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 11,88 (br s, 1H), 8,56 (br d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 3H), 3,96 (br d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,43 - 1,37 (m, 2H), 1,26 (br s, 2H).

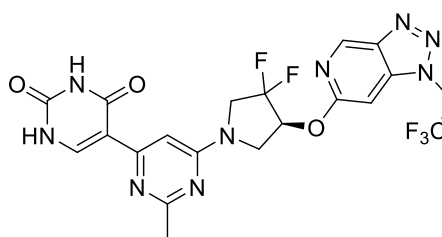
Ejemplo 26: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 7**, que reemplaza (S)-6-(3,3-difluoro-4-((2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-4-

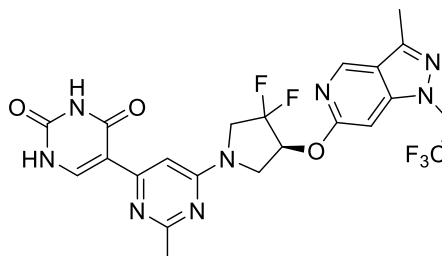
il)oxi)pirrolidin-1-il)-2',4'-dimetoxi-2-metil-4,5'-bipirimidina con isopropilcarbamato de 3-((2',4'-dimetoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-oxi)-2,2-difluoropropilo. MS (ESI): m/z = 400,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 11,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,71 (br t, J = 13,4 Hz, 2H), 4,42 (br t, J = 13,9 Hz, 2H), 3,57 (qd, J = 6,7, 13,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 27: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'-(1H,3'H)-diona



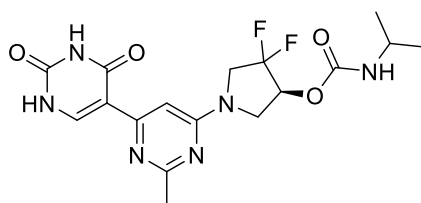
A una solución de (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (60 mg, 94,1 μ mol, 1 μ l, 1 eq) en DCM (1 ml) se añadió TFA (154,0 mg, 1,3 mmol, 0,1 μ l, 14,3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (10-40 % de MeCN/ H_2O con modificador de TFA, columna Phenomenex Luna C18). MS (ESI): m/z = 526,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,08 - 11,60 (m, 2H), 9,31 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,45 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (br d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 5,85 (br d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,18 (m, 3H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 2,53 (br s, 3H).

Ejemplo 28: (S)-6-(3,3-difluoro-4-((3-metilo-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona



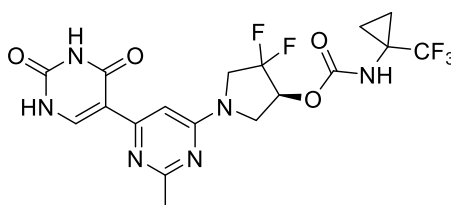
Se sintetizó (S)-6-(3,3-difluoro-4-((3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)oxi)pirrolidin-1-il)-2-metil-[4,5'-bipirimidina]-2',4'(1'H,3'H)-diona de manera similar al **Ejemplo 29**, que reemplaza (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina con (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. MS (ESI): $m/z = 539,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,17 - 11,88$ (m, 1H), 11,78 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (br d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,17 - 5,90 (m, 1H), 5,40 - 5,19 (m, 2H), 4,37 - 4,13 (m, 3H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 2,55 (s, 6H).

Ejemplo 29: Isopropilcarbamato de (S)-4,4-difluoro-1-(2-metil-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahidro-[4,5'-bipirimidin]-6-il)pirrolidin-3-ilo



Se sintetizó isopropilcarbamato de (S)-4,4-difluoro-1-(2-metil-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-6-il)pirrolidin-3-il de manera similar al **Ejemplo 29**, que reemplaza (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina con isopropilcarbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ilo. MS (ESI): $m/z = 411,0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,00$ (br s, 1H), 11,76 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,55 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,35 - 3,89 (m, 3H), 3,87 - 3,45 (m, 2H), 2,53 (br s, 3H), 1,06 (br s, 6H).

Ejemplo 30: (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-4,4-difluoro-1-(2-metil-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-6-il)pirrolidin-3-ilo



Se sintetizó (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-4,4-difluoro-1-(2-metil-2',4'-dioxo-1',2',3',4'-tetrahydro-[4,5'-bipirimidin]-6-il)pirrolidin-3-ilo de manera similar al **Ejemplo 29**, que reemplaza (S)-6-((1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-

bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina con (1-(trifluorometil)ciclopropil)carbamato de (S)-1-(2',4'-di-terc-butoxi-2-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)-4,4-difluoropirrolidin-3-ilo. MS (ESI): $m/z = 477,0 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (br s, 1H), 11,85 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (br d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,38 - 3,99 (m, 3H), 3,84 (br d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,29 - 0,99 (m, 4H).

Tabla de datos de caracterización

Ejemplo	ES/MS m/z:	¹ H NMR	¹⁹ F NMR
1	538,9 [M+1].	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,10 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (qt, J = 9,9, 4,8 Hz, 2H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 2,85 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz), -75,13, -106,80 – -110,42 (m), -117,86 – -120,70 (m).
2	560,80 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,60 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 1H), 11,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,40 (qd, J = 9,1, 1,8 Hz, 2H), 4,27 – 4,01 (m, 3H), 3,79 (m, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,16 (t, J = 9,0 Hz, 3F), -75,44 (s, 3F), -108,70 (m, 1F), -119,19 (m, 1F), -119,47 (d, J = 54,6 Hz, 2F).
3	550,90 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,98 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,40 (qt, J = 10,1, 4,8 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 35,1, 24,7 Hz, 6H), 3,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,17 (s, 4H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -75,04 (s, 3F), -108,40 (t, J = 254,5 Hz, 1F), -118,90 (d, J = 267,5 Hz, 1F).
4	510,88 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,41 (qd, J = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 4,39 – 4,10 (m, 3H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -75,16 (s, 3F), -108,46 (m, 1F), -118,96 (m, 1F).
5	524,9 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,08 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,41 (qd, J = 9,1, 3,1 Hz, 2H), 4,40 – 4,15 (m, 4H), 2,57 (s, 3H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,14 (t, J = 9,2 Hz, 3F), -75,09 (s, 3F), -109,49 (m, 1F), -119,09 (m, 1F).
6	510,88 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,41 (qd, J = 9,2, 2,6 Hz, 2H), 4,39 – 4,10 (m, 3H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz, 3F), -75,16 (s, 3F), -108,46 (m, 1F), -118,96 (m, 1F).
7	510,90 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,01 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 5,4, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,37 – 4,10	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -66,61 (s, 3F), -75,04 (s, 3F), -104,53 – -108,87 (m, 1F), -118,15 – -122,79 (m, 1F).

8	535,02 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,04 – 5,95 (m, 1H), 5,40 (q, J = 9,4, 9,0 Hz, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 3H), 3,69 (d, J = 11,5 Hz, 1H).	¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,16 (t, J = 9,1 Hz), -75,22, -108,08 (m), -119,06 (m).
9	536,01 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 – 8,29 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,05 – 5,86 (m, 1H), 5,40 (qd, J = 9,0, 2,3 Hz, 2H), 4,28 – 3,99 (m, 3H), 3,87 – 3,71 (m, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,0 Hz), -75,08, -107,20 – -109,81 (m), -117,84 – -120,44 (m).
10	524,09 (M+1).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 12,02 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 11,85 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 6,16 – 5,94 (m, 1H), 5,42 (qd, J = 9,1, 3,4 Hz, 2H), 4,36 – 4,05 (m, 3H), 3,97 – 3,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz), -74,88, -108,52 (dd, J = 239,7, 104,4 Hz), -119,28 (dd, J = 238,5, 26,5 Hz).
11	578,00 (M+1).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,38 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,05 – 5,96 (m, 1H), 5,40 (qd, J = 9,1, 2,1 Hz, 2H), 4,18 – 3,98 (m, 3H), 3,72 (dt, J = 11,9, 3,0 Hz, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -67,43, -70,16 (t, J = 9,1 Hz), -75,49, -108,10 (dtd, J = 237,3, 16,5, 15,8, 8,6 Hz), -118,57 – -119,56 (m).
12	540,07 (M+1).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,96 – 11,27 (m, 2H), 8,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,24 – 5,86 (m, 3H), 5,40 (qt, J = 9,2, 4,5 Hz, 2H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 – 3,69 (m, 1H).	¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -70,15 (t, J = 9,1 Hz), -75,24, -108,24 (d, J = 249,6 Hz), -119,25 (d, J = 237,6 Hz).
13	471,1 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,35 - 12,16 (m, 1H), 11,83 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (br d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 3H), 4,09 - 3,89 (m, 1H), 2,62 (s, 3H)	
14	469,0 [M+H+].	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14,54 - 13,51 (m, 1H), 12,40 (br s, 1H), 11,86 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,98 (dd, J = 1,9, 5,8 Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 3H), 4,06 - 3,86 (m, 1H), 2,65 (br s, 3H)	
15	471,0 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,14 (br s, 1H), 11,83 (br s, 1H), 8,51 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,42 - 7,10 (m, 3H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 4,38 - 4,17 (m, 3H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 2,58 (br s, 3H)	
16	470,0 (M+1)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12,14 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,51 (br d, 1H, J=5,6 Hz), 7,0-7,5 (m, 5H), 5,52 (br s, 1H), 4,1-4,4 (m, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 2,58 (br s, 3H)	
17	486,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,50 - 12,18 (m, 1H), 11,88 (br s, 1H), 8,64 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 - 6,98 (m, 5H), 5,69 - 5,34 (m, 1H), 4,39 - 4,00 (m, 4H), 2,63 (s, 3H).	

18	471,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,36 (br s, 1H), 11,90 (br s, 1H), 8,70 - 8,54 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,1, 5,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,98 - 5,78 (m, 1H), 4,47 - 4,17 (m, 3H), 4,08 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,64 (br s, 3H).	
19	524,2 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,21 - 12,03 (m, 1H), 11,81 (br s, 1H), 8,51 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 5,38 (br dd, J = 9,3, 10,8 Hz, 3H), 4,44 - 4,12 (m, 3H), 4,06 - 3,86 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).	
20	403,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,39 (br s, 1H), 11,85 (br s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,70 (br s, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,30 (br s, 1H), 6,22 - 5,89 (m, 1H), 4,49 - 4,27 (m, 3H), 4,17 (br s, 1H), 2,65 (br s, 3H)	
21	453,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,22 (br s, 1H), 11,89 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H, J=5,8 Hz), 8,52 (br d, 1H, J=6,1 Hz), 7,43 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,33 (dd, 1H, J=2,4, 5,6 Hz), 7,21 (s, 1H), 6,8-7,1 (m, 1H), 5,7-6,0 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 3H), 4,04 (br d, 1H, J=13,0 Hz), 2,61 (s, 3H)	
22	507,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,33 (br s, 1H), 11,89 (br s, 1H), 8,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,36 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,24 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,58 - 6,25 (m, 1H), 6,14 - 5,92 (m, 1H), 5,00 - 4,81 (m, 2H), 4,37 (br dd, J = 5,5, 12,6 Hz, 3H), 4,00 (br t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,64 (br s, 3H)	
23	542,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,20 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,56 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,71 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 5,64 - 5,32 (m, 3H), 4,46 - 4,17 (m, 3H), 4,07 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H)	
24	417,2 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,45 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), 8,78 - 8,66 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,6, 6,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 4,34 (br s, 3H), 4,14 (br d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 3H)	
25	511,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,27 (br d, J = 2,7 Hz, 1H), 11,88 (br s, 1H), 8,56 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 3H), 3,96 (br d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,43 - 1,37 (m, 2H), 1,26 (br s, 2H)	
26	400,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,67 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 11,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,71 (br t, J = 13,4 Hz, 2H), 4,42 (br t, J = 13,9 Hz, 2H), 3,57 (qd, J = 6,7, 13,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H)	
27	526,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,08 - 11,60 (m, 2H), 9,31 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,45 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (br d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 5,85 (br d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,18 (m, 3H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 2,53 (br s, 3H)	

28	539,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,17 - 11,88 (m, 1H), 11,78 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (br d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,17 - 5,90 (m, 1H), 5,40 - 5,19 (m, 2H), 4,37 - 4,13 (m, 3H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 2,55 (s, 6H)	
29	411,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,00 (br s, 1H), 11,76 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,55 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,35 - 3,89 (m, 3H), 3,87 - 3,45 (m, 2H), 2,53 (br s, 3H), 1,06 (br s, 6H)	
30	477,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,27 (br s, 1H), 11,85 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,38 - 3,99 (m, 3H), 3,84 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,29 - 0,99 (m, 4H)	

V. Datos biológicos

Los siguientes datos de actividad biológica demuestran algunas de las propiedades de algunas modalidades de la invención.

Ensayos bioquímicos y biológicos

Ensayo bioquímico de IC₅₀ de CD73

Las diluciones en serie de los compuestos se colocaron previamente en una placa de ensayo Thermo Nunc. Se añadieron 50 μ l de regulador de enzima CD73 (CD73 adquirido de R&D system = 0,6 nM, 25 mM Tris, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 1 mM NaH₂PO₄) a la placa de ensayo y se incubó durante 15 minutos. Se añadieron 50 μ l de regulador AMP (AMP = 30 μ M en 25 mM Tris, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, AMP final = 15 μ M, 2XKm, CD73 final = 0,3 nM) a la placa de ensayo. Después de la incubación durante 60 minutos, se transfirieron 20 μ l de sobrenadante a una placa NUNC de 384 pocillos precargada con 60 μ l de regulador de enfriamiento rápido (80 % orgánico y 20 % agua + 0,1 % FA) con estándar interno. La placa se centrifugó a 4500 rpm

durante 20 minutos, después se transfirieron 20 µl de sobrenadante a otra placa Nunc precargada con 80 µl de agua. Las muestras se analizaron usando fuego rápido.

Ensayo de actividad de CD73 basado en MDA-MB-231 (DMEM)

Se sembraron células MDA-MB-231-GFP en placas de 384 pocillos (Greiner 781946) a una densidad de 3000 células por pocillo en 50 µl de medio DMEM con HP al 10 % (plasma humano). Las células se sembraron en una placa de ensayo con compuestos previamente manchados, para un tratamiento con compuestos durante la noche. Se añadieron 50 µl de AMP 400 µM (la concentración final será de 200 µM) usando un dispensador Bio-tek. Las placas se incubaron durante 100 minutos. Se transfirieron 20 µl de sobrenadante a placas NUNC de 384 pocillos precargadas con 60 µl de regulador de extinción (80 % orgánico y 20 % agua + 0,1 % FA) con estándar interno. Las placas se centrifugaron a 4500 rpm durante 20 minutos, después se transfirieron 20 µl de sobrenadante a otra placa Nunc precargada con 80 µl de agua. Las muestras se analizaron usando fuego rápido.

Los resultados de ensayos bioquímicos y biológicos descritos anteriormente se incluyen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Datos de actividad a partir del ensayo bioquímico de IC₅₀ de CD73 y ensayo de actividad de CD73 basado en MDA-MB-231

Ejemplo núm.	IC ₅₀ -CD73 (nM)	EC ₅₀ (nM)
1	12,704	33,71
2	3,933	17,359
3	25,669	>50

Ejemplo número.	IC ₅₀ -CD73 (nM)	EC ₅₀ (nM)
4	3,282	11,477
5	4,343	3,039
6	7,144	35,704
7	4,281	1,072
8	2,041	1,324
9	1,157	1,801
10	41,012	49,026
11	12,761	22,549
12	8,952	27,14
13	31,334	>50
14	4,921	>50
15	10,218	>50
16	6,278	>50
17	4,214	>50
18	5,699	32,853
19	6,256	25,998
20	8,701	>50
21	4,966	39,724
22	2,966	6,976
23	14,445	>50
24	7,667	>50
25	4,005	5,311
26	7,061	>50
27	3,967	4,699
28	7,156	6,378
29	13,07	>50
30	12,986	34,789