

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 500**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2015 PCT/US2015/040582**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16011160**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2015 E 15747647 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3169361**

54 Título: **Composiciones para tratamiento del cáncer usando antagonistas de unión al eje de pd-1 e inhibidores de MEK**

30 Prioridad:
15.07.2014 US 201462024988 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2020

73 Titular/es:
**FEDERAL EXPRESS CORPORATION (100.0%)
3620 Hacks Cross Road
Memphis, TN 38125, CH**

72 Inventor/es:
JUNTTILA, MELISSA

74 Agente/Representante:
LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 742 500 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratamiento del cáncer usando antagonistas de unión al eje de pd-1 e inhibidores de MEK

5 ANTECEDENTES

La provisión de dos señales distintas a los linfocitos T es un modelo ampliamente aceptado para la activación de los linfocitos T en reposo por parte de células presentadoras de antígenos (APC). Lafferty *et al.*, Aust. J. Exp. Biol. Med. ScL 53: 27-42 (1975). Este modelo proporciona además la discriminación entre la tolerancia autoinmunológica y no autoinmunológica. Bretscher *et al.*, Science 169: 1042-1049 (1970); Bretscher, P.A., P.N.A.S. USA 96: 185-190 (1999); Jenkins *et al.*, J. Exp. Med. 165: 302-319 (1987). La señal primaria, o señal específica de antígeno, se transduce a través del receptor de linfocitos T (TCR) después del reconocimiento del péptido del xenoantígeno presentado en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). La segunda señal o señal coestimuladora se envía a los linfocitos T a través de moléculas coestimuladoras expresadas en células presentadoras de antígenos (APC), e induce a los linfocitos T a promover la expansión clonal, la secreción de citocinas y la función efectora. Lenschow *et al.*, Ann. Rev. Immunol. 14:233 (1996). En ausencia de coestimulación, los linfocitos T se pueden volver resistentes a la estimulación antigénica, no generan una respuesta inmunitaria eficaz y además pueden dar como resultado un agotamiento o tolerancia a xenoantígenos.

En el modelo de dos señales, los linfocitos T reciben señales coestimuladoras secundarias positivas y negativas. La regulación de dichas señales positivas y negativas es fundamental para maximizar las respuestas inmunitarias protectoras del huésped, mientras se mantiene la tolerancia inmunológica y se previene la autoinmunidad. Las señales secundarias negativas parecen necesarias para la inducción de la tolerancia de linfocitos T, mientras que las señales positivas promueven la activación de linfocitos T. Si bien el modelo simple de dos señales aún proporciona una explicación válida para los linfocitos indiferenciados, la respuesta inmunitaria de un huésped es un proceso dinámico, y también se pueden proporcionar señales coestimuladoras a linfocitos T expuestos al antígeno. El mecanismo de coestimulación es de interés terapéutico porque la manipulación de las señales coestimuladoras ha demostrado proporcionar un medio para potenciar o terminar la respuesta inmunitaria basada en células. Recientemente se ha descubierto que la disfunción de los linfocitos T o anergia se produce simultáneamente con una expresión inducida y sostenida del receptor inhibitor, el polipéptido de muerte programada 1 (PD-1). Como resultado, las dianas terapéuticas de PD-1 y otras moléculas que envían señales a través de interacciones con PD-1, tales como el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y el ligando de muerte programada 2 (PD-L2), son un área de gran interés.

El PD-L1 está sobreexpresado en muchos tipos de cáncer y a menudo se asocia con un mal pronóstico (Okazaki T *et al.*, Intern. Immun. 2007 19(7):813) (Thompson RH *et al.*, Cancer Res 2006, 66(7):3381). De forma interesante, la mayoría de los linfocitos T infiltrantes de tumores expresan predominantemente PD-1, en contraste con los linfocitos T en tejidos normales y los linfocitos T de sangre periférica, lo que indica que la regulación por incremento de PD-1 en linfocitos T reactivos al tumor puede contribuir al deterioro de las respuestas inmunitarias antitumorales (Blood 2009 114(8): 1537). Esto se puede deber a la explotación de la señalización de PD-L1 mediada por células tumorales que expresan PD-L1 que interactúan con los linfocitos T que expresan PD-1 para dar como resultado la atenuación de la activación de los linfocitos T y la evasión de la vigilancia inmunológica (Sharpe *et al.*, Nat Rev 2002) (Keir ME *et al.*, 2008 Annu. Rev. Immunol. 26:677). Por lo tanto, la inhibición de la interacción PD-L1/PD-1 puede potenciar la muerte de tumores mediada por linfocitos T CD8+.

La inhibición de la señalización del eje de PD-1 a través de sus ligandos directos (por ejemplo, PD-L1, PD-L2) se ha propuesto como un medio para potenciar la inmunidad de los linfocitos T para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, la inmunidad tumoral). Además, se han observado mejoras similares en la inmunidad de los linfocitos T al inhibir la unión de PD-L1 al ligando B7-1. Además, la combinación de la inhibición de la señalización de PD-1 con otras vías de señalización (por ejemplo, la vía de MAPK, "MEK") que están desreguladas en las células tumorales puede potenciar aún más la eficacia del tratamiento. Sin embargo, un tratamiento terapéutico óptimo combinaría el bloqueo de la interacción receptor-ligando de PD-1 con un agente que inhibiera directamente el crecimiento tumoral, incluyendo opcionalmente además propiedades únicas de potenciación inmunológica no proporcionadas por el bloqueo de PD-1 solo. Sigue existiendo la necesidad de un tratamiento óptimo para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el desarrollo de diversos cánceres.

El documento WO2013/019906 A1 sugiere un procedimiento para tratar el melanoma administrando un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK; sin embargo, no se hace ninguna divulgación sobre el tratamiento del melanoma resistente a vemurafenib. Jiang *et al.*, Clin Cancer Res. (2013);19(3):598-609 y Vella *et al.*, Oncoimmunology 2014; 3(7): e946367-1, ambos enseñan que el uso de un inhibidor de MEK en células de melanoma resistentes a un inhibidor de B-raf reduce la expresión de PD-L1. Hu-Lieskovan *et al.*, Sci Transl Med. 18 mar 2015;7(279):279ra41 sugiere la combinación de BRAF e inhibidores de MEK con anti-PD-1/PD-L1 para tratar el melanoma, pero no se hace ninguna divulgación sobre el tratamiento del melanoma resistente a vemurafenib.

BREVE SUMARIO

En el presente documento se proporciona un anticuerpo antagonista anti-PD-L1 para su uso en procedimientos para

tratar o retrasar la progresión del melanoma que es resistente a vemurafenib como un antagonista de B-raf en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo antagonista anti-PD-L1 como un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK GDC-0973, en el que el individuo ha sido tratado previamente con vemurafenib. En el presente documento también se proporciona un inhibidor de MEK GDC-0973 para su uso en procedimientos para tratar o retrasar la progresión del melanoma que es resistente a vemurafenib como un antagonista de B-raf en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo antagonista anti-PD-L1 como un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK GDC-0973, en el que el individuo ha sido tratado previamente con vemurafenib. En algunas divulgaciones, el procedimiento comprende además diagnosticar que el individuo tiene un cáncer que es resistente a un antagonista de B-raf, en el que el diagnóstico se produce antes de administrar la cantidad eficaz del antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK. En algunas divulgaciones, el procedimiento comprende además la selección de un individuo para el tratamiento basado en el individuo que tiene cáncer que es resistente a un antagonista de B-raf o la evaluación de que el individuo está en riesgo de desarrollar cáncer que es resistente a un antagonista de B-raf, en el que la selección se produce antes de administrar la cantidad eficaz del antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK.

En algunos modos de realización, el cáncer en el individuo ha progresado dentro de un plazo de 1 mes, 6 meses, 1 año o 5 años después de completar un régimen de tratamiento basado en antagonistas de B-raf.

En algunos modos de realización, el cáncer contiene una mutación V600E de BRAF, un BRAF natural, un KRAS natural o una mutación activadora de KRAS. En algunos modos de realización, el tratamiento da como resultado una respuesta sostenida en el individuo después de la interrupción del tratamiento. En algunos modos de realización, el cáncer es metastásico.

En algunos modos de realización, el antagonista de PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a PD-1, de PD-L1 a B7-1 o de PD-L1 tanto a PD-1 como a B7-1. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal. En un modo de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv o (Fab')₂. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano. En algunos modos de realización, el antagonista de unión a PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en: YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI4736, MDX-1105 y MSB0010718C. En algunos modos de realización, el antagonista de unión a PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en: YW243.55.S70, atezolizumab, durvalumab, MDX-1105 y avelumab. En algunos modos de realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de HVR-H1 de SEQ ID NO:15, la secuencia de HVR-H2 de SEQ ID NO:16 y la secuencia de HVR-H3 de SEQ ID NO:3; y una cadena ligera que comprende la secuencia de HVR-L1 de SEQ ID NO:17, la secuencia de HVR-L2 de SEQ ID NO:18 y la secuencia de HVR-L3 de SEQ ID NO:19. En algunos modos de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o 28 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK es GDC-0973 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra de forma continua. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra de manera intermitente. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra antes de la administración del antagonista de unión al eje de PD-1. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra simultáneamente a la administración del antagonista de unión al eje de PD-1. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra después de la administración del antagonista de unión al eje de PD-1. En algunos modos de realización, el antagonista de unión al eje de PD-1 y/o el inhibidor de MEK se administran por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, oral, transdérmica, intraperitoneal, intraorbital, por implantación, por inhalación, por vía intratecal, intraventricular o intranasal.

En algunos modos de realización, el individuo es un ser humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** muestra el recrecimiento del tumor tras el tratamiento con anti-PDL1, un inhibidor de MEK o ambos. El gráfico muestra el porcentaje de cambio en el volumen del tumor a lo largo del tiempo durante el tratamiento con los agentes indicados.

La **FIG. 2** muestra las respuestas individuales de los animales al tratamiento con vemurafenib seguido de anti-PDL1, un inhibidor de MEK o ambos. Cada barra representa el porcentaje de cambio en el crecimiento del tumor tras el paso de vemurafenib al tratamiento indicado en un animal individual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Técnicas generales

Las técnicas y los procedimientos descritos o a los que se hace referencia en el presente documento en general se comprenden bien y se emplean comúnmente usando una metodología convencional por los expertos en la técnica,

tales como, por ejemplo, las metodologías ampliamente utilizadas descritas en Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3.^a edición (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, *et al.* eds., (2003)); la serie *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames y G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow y Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather y P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths y D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir y C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller y M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis *et al.*, eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan *et al.*, eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway y P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd y C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow y D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti y J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); y *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita *et al.*, eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

II. Definiciones

El término "*antagonista*" se usa en el sentido más amplio e incluye cualquier molécula que bloquee, inhiba o neutralice parcial o completamente una actividad biológica de un polipéptido natural divulgado en el presente documento. De forma similar, el término "*agonista*" se usa en el sentido más amplio e incluye cualquier molécula que imite una actividad biológica de un polipéptido natural divulgado en el presente documento. Las moléculas agonistas o antagonistas adecuadas incluyen específicamente anticuerpos o fragmentos de anticuerpos agonistas o antagonistas, fragmentos o variantes de secuencia de aminoácidos de polipéptidos, péptidos, oligonucleótidos antisentido naturales, moléculas orgánicas pequeñas, etc. Los procedimientos para identificar agonistas o antagonistas de un polipéptido pueden comprender poner en contacto un polipéptido con una molécula candidata a agonista o antagonista y medir un cambio detectable en una o más actividades biológicas normalmente asociadas al polipéptido.

El término "*aptámero*" se refiere a una molécula de ácido nucleico que es capaz de unirse a una molécula diana, tal como un polipéptido. Por ejemplo, un aptámero de la divulgación puede unirse específicamente a un polipéptido B-raf, o a una molécula en una vía de señalización que modula la expresión o actividad de B-raf. La generación y el uso terapéutico de aptámeros están bien establecidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.475.096, y la eficacia terapéutica de Macugen® (Eyetechn, Nueva York) para tratar la degeneración macular senil.

El término "*antagonista de unión al eje de PD-1*" es una molécula que inhibe la interacción de un ligando del eje de PD-1 con uno o más de sus ligandos, para eliminar la disfunción de los linfocitos T que resulta de la señalización en el eje de señalización de PD-1, siendo un resultado la restauración o potenciación de la función de los linfocitos T (por ejemplo, proliferación, producción de citocinas, destrucción de células diana). Como se usa en el presente documento, un antagonista de unión al eje de PD-1 incluye un antagonista de unión a PD-1, un antagonista de unión a PD-L1 y un antagonista de unión a PD-L2.

El término "*antagonistas de unión a PD-1*" es una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-1 con uno o más de sus ligandos, tales como PD-L1, PD-L2. En algunas divulgaciones, el antagonista de unión a PD-1 es una molécula que inhibe la unión de PD-1 a sus ligandos. En un aspecto específico, el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a PD-L1 y/o PD-L2. Por ejemplo, los antagonistas de unión a PD-1 incluyen anticuerpos anti-PD-1, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-1 con PD-L1 y/o PD-L2. En una divulgación, un antagonista de unión a PD-1 reduce la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie celular expresadas en la señalización mediada por linfocitos T a través de PD-1, de modo que hace que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). En algunas divulgaciones, el antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En un aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es MDX-1106 descrito en el presente documento. En otro aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es Merck 3745 descrito en el presente documento. En otro aspecto específico, un antagonista de unión a PD-1 es CT-011 descrito en el presente documento.

El término "*antagonistas de unión a PD-L1*" es una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-L1 con uno o más de sus ligandos, tales como PD-1, B7-1. En algunos modos de realización, un antagonista de unión a PD-L1 es una molécula que inhibe la unión de PD-L1 a sus ligandos. En un aspecto específico, el antagonista de unión a PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a PD-1 y/o B7-1. En algunas divulgaciones, los antagonistas de unión a PD-L1 incluyen anticuerpos anti-PD-L1, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-L1 con uno o más de sus ligandos, tales como PD-1, B7-1. En un modo de realización, un antagonista de unión a PD-L1 reduce la

señal coestimuladora negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie celular expresadas en la señalización mediada por linfocitos T a través de PD-L1, de modo que hace que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). En algunos modos de realización, un antagonista de unión a PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En un aspecto específico, un anticuerpo anti-PD-L1 es YW243.55.S70 descrito en el presente documento. En otro aspecto específico, un anticuerpo anti-PD-L1 es MDX-1105 descrito en el presente documento. En otro aspecto específico más, un anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A descrito en el presente documento.

El término "*antagonistas de unión a PD-L2*" es una molécula que disminuye, bloquea, inhibe, anula o interfiere en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-L2 con uno o más de sus ligandos, tal como PD-1. En algunas divulgaciones, un antagonista de unión a PD-L2 es una molécula que inhibe la unión de PD-L2 a sus ligandos. En un aspecto específico, el antagonista de unión a PD-L2 inhibe la unión de PD-L2 a PD-1. En algunas divulgaciones, los antagonistas de PD-L2 incluyen anticuerpos anti-PD-L2, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inmunoadhesinas, proteínas de fusión, oligopéptidos y otras moléculas que disminuyen, bloquean, inhiben, anulan o interfieren en la transducción de señales resultante de la interacción de PD-L2 con uno o más de sus ligandos, tal como PD-1. En una divulgación, un antagonista de unión a PD-L2 reduce la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de proteínas de la superficie celular expresadas en la señalización mediada por linfocitos T a través de PD-L2, de modo que hace que un linfocito T disfuncional sea menos disfuncional (por ejemplo, potenciando las respuestas efectoras al reconocimiento de antígenos). En algunas divulgaciones, un antagonista de unión a PD-L2 es una inmunoadhesina.

El término "*disfunción*", en el contexto de la disfunción inmunológica, se refiere a un estado de sensibilidad inmunitaria reducida a la estimulación antigénica. El término incluye los elementos comunes de *agotamiento* y/o *anergia* en los que puede ocurrir el reconocimiento de antígenos, pero la respuesta inmunitaria resultante es ineficaz para controlar la infección o el crecimiento tumoral.

El término "*disfuncional*", como se usa en el presente documento, también incluye resistente o insensible al reconocimiento de antígenos, específicamente, con alteración de la capacidad para traducir el reconocimiento de antígenos a funciones efectoras de linfocitos T posteriores, tales como proliferación, producción de citocinas (por ejemplo, IL-2) y/o muerte de células diana.

El término "*anergia*" se refiere al estado de insensibilidad a la estimulación antigénica resultante de señales incompletas o insuficientes emitidas a través del receptor de linfocitos T (por ejemplo, aumento del Ca^{+2} intracelular en ausencia de activación de ras). La anergia de linfocitos T también puede ser el resultado de la estimulación con antígeno en ausencia de coestimulación, lo que da como resultado que la célula se vuelva resistente a la activación subsiguiente por el antígeno, incluso en el contexto de coestimulación. El estado de insensibilidad se puede anular a menudo por la presencia de interleucina-2. Los linfocitos T anérgicos no experimentan expansión clonal y/o no adquieren funciones efectoras.

El término "*agotamiento*" se refiere al agotamiento de los linfocitos T como un estado de disfunción de los linfocitos T que surge de la señalización sostenida de TCR que se produce durante muchas infecciones crónicas y cáncer. Se distingue de la anergia en que surge no de una señalización incompleta o deficiente, sino de una señalización sostenida. Se define por una función efectora insuficiente, expresión sostenida de receptores inhibidores y un estado transcripcional distinto del de los linfocitos T efectores o de memoria funcionales. El agotamiento evita el control óptimo de infecciones y tumores. El agotamiento puede ser el resultado de las vías reguladoras negativas extrínsecas (por ejemplo, citocinas inmunorreguladoras), así como de las vías reguladoras (coestimuladoras) negativas intrínsecas celulares (PD-1, B7-H3, B7-H4, etc.).

"*Potenciar la función de los linfocitos T*" significa inducir, causar o estimular que un linfocito T tenga una función biológica sostenida o amplificada, o renovar o reactivar linfocitos T agotados o inactivos. Los ejemplos de potenciación de la función de linfocitos T incluyen: aumento de la secreción de interferón y desde los linfocitos T $CD8^{+}$, aumento de la proliferación, aumento de la sensibilidad a antígenos (por ejemplo, eliminación vírica, patógena o tumoral) en relación con dichos niveles antes de la intervención. En un modo de realización, el nivel de potenciación es al menos un 50 %, de forma alternativa un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 120 %, 150 % o 200 %. El experto en la técnica conoce la manera de medir esta potenciación.

Un "*trastorno disfuncional de linfocitos T*" es un trastorno o afección de los linfocitos T caracterizado por una sensibilidad disminuida a la estimulación antigénica. En una divulgación particular, un trastorno disfuncional de linfocitos T es un trastorno que se asocia específicamente con un incremento inadecuado de la señalización a través de PD-1. En otra divulgación, un trastorno disfuncional de linfocitos T es uno en el que los linfocitos T son anérgicos o tienen una capacidad disminuida de secretar citocinas, proliferar o ejecutar actividad citolítica. En un aspecto específico, la disminución de la sensibilidad da como resultado un control ineficaz de un patógeno o tumor que expresa un inmunógeno. Los ejemplos de trastornos disfuncionales de linfocitos T caracterizados por la disfunción de linfocitos T incluyen infección aguda no resuelta, infección crónica e inmunidad tumoral.

"*Inmunidad tumora*" se refiere al proceso en el que los tumores evaden el reconocimiento y la eliminación por parte

del sistema inmunitario. Por lo tanto, como concepto terapéutico, la inmunidad tumoral se "trata" cuando se atenúa dicha evasión, y los tumores son reconocidos y atacados por el sistema inmunitario. Los ejemplos de reconocimiento tumoral incluyen unión al tumor, contracción del tumor y eliminación del tumor.

5 "*Inmunogenicidad*" se refiere a la capacidad de una sustancia particular de provocar una respuesta inmunitaria. Los tumores son inmunogénicos y la potenciación de la inmunogenicidad tumoral ayuda en la eliminación de las células tumorales mediante la respuesta inmunitaria. Los ejemplos de potenciación de la inmunogenicidad tumoral incluyen el tratamiento con anticuerpos anti-PDL y un inhibidor de MEK.

10 "*Respuesta sostenida*" se refiere al efecto sostenido en la reducción del crecimiento tumoral después de la interrupción de un tratamiento. Por ejemplo, el tamaño del tumor puede permanecer igual o más pequeño en comparación con el tamaño al *comienzo* de la fase de administración. En algunos modos de realización, la respuesta sostenida tiene una duración al menos igual a la duración del tratamiento, al menos 1,5, 2,0, 2,5 o 3,0 veces la duración del tratamiento.

15 Como se usan en el presente documento, "*cáncer*" y "*canceroso*" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen los cánceres benignos y malignos, así como los tumores latentes o micrometástasis. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (incluido el carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma pulmonar de células escamosas), cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o cáncer de estómago (incluido el cáncer gastrointestinal), cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático y varios tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como linfoma de células B (incluido el linfoma no Hodgkin (LNH) folicular/de grado bajo; LNH linfocítico pequeño (LP); LNH folicular/de grado intermedio; LNH difuso de grado intermedio; LNH inmunoblástico de grado alto; LNH linfoblástico de grado alto; LNH de células pequeñas no escindidas de grado alto; LNH voluminoso; linfoma de células de manto; linfoma relacionado con el SIDA; y macroglobulinemia de Waldenström); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia de células pilosas; leucemia mieloblástica crónica; y el trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT), así como la proliferación vascular anormal asociada con las facomatosis, el edema (como el asociado con los tumores cerebrales) y el síndrome de Meigs. Los ejemplos de cáncer pueden incluir tumores primarios de cualquiera de los tipos de cáncer anteriores o tumores metastásicos en un segundo sitio derivado de cualquiera de los tipos de cáncer anteriores.

35 El término "*anticuerpo*" incluye anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos de longitud completa que tienen una región Fc de inmunoglobulina), composiciones de anticuerpos con especificidad poliepitópica, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, dímeros y moléculas monocatenarias), así como fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')₂ y Fv). El término "*inmunoglobulina*" (Ig) se usa de manera intercambiable con "*anticuerpo*" en el presente documento.

45 La unidad de anticuerpo de 4 cadenas básica es una glucoproteína heterotetramérica compuesta de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Un anticuerpo IgM consiste en 5 de las unidades heterotetraméricas básicas junto con un polipéptido adicional denominado cadena J, y contiene 10 sitios de unión a antígeno, mientras que los anticuerpos IgA comprenden de 2 a 5 de las unidades de 4 cadenas básicas que se pueden polimerizar para formar ensamblajes polivalentes en combinación con la cadena J. En el caso de las IgG, la unidad de 4 cadenas es, en general, de aproximadamente 150.000 dalton. Cada cadena L se une a una cadena H por un enlace disulfuro covalente, mientras que las dos cadenas H se unen entre sí por uno o más enlaces disulfuro dependiendo del isotipo de la cadena H. Cada cadena H y L también tiene puentes disulfuro intracatenarios regularmente espaciados. Cada cadena H tiene, en el extremo N, un dominio variable (V_H) seguido de tres dominios constantes (C_H) para cada una de las cadenas α y γ, y cuatro dominios C_H para los isotipos μ y ε. Cada cadena L tiene, en el extremo N, un dominio variable (V_L) seguido de un dominio constante en su otro extremo. El V_L se alinea con el V_H y el C_L se alinea con el primer dominio constante de la cadena pesada (C_{H1}). Se cree que residuos de aminoácido particulares forman una interfase entre los dominios variables de la cadena ligera y de la cadena pesada. El emparejamiento de un V_H y un V_L conjuntamente forma un sitio de unión a antígeno individual. Para la estructura y las propiedades de las diferentes clases de anticuerpos, véase, por ejemplo, *Basic and Clinical Immunology*, 8.^a edición, Daniel P. Sties, Abba I. Terr y Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, página 71 y capítulo 6. La cadena L de cualquier especie de vertebrado se puede asignar a uno de dos tipos claramente distintos, llamados kappa y lambda, en base a las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas (CH), las inmunoglobulinas se pueden asignar a diferentes clases o isotipos. Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, que tienen cadenas pesadas designadas α, δ, ε, γ y μ, respectivamente. Las clases γ y α se dividen además en subclases basadas en diferencias relativamente menores en la secuencia y función de CH, por ejemplo, los seres humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2.

65 La "*región variable*" o "*dominio variable*" de un anticuerpo se refiere a los dominios aminotermiales de la cadena

pesada o ligera del anticuerpo. Los dominios variables de la cadena pesada y la cadena ligera se pueden denominar "VH" y "VL", respectivamente. Estos dominios son, en general, las partes más variables del anticuerpo (en relación con otros anticuerpos de la misma clase) y contienen los sitios de unión a antígeno.

5 El término "*variable*" se refiere al hecho de que determinados segmentos de los dominios variables difieren ampliamente en las secuencias entre anticuerpos. El dominio V media en la unión a antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular por su antígeno particular. Sin embargo, la variabilidad no se distribuye uniformemente a lo largo del alcance completo de los dominios variables. En cambio, se concentra en tres segmentos denominados regiones hipervariables (HVR), en los dominios variables tanto de la cadena ligera como de la cadena pesada. Las partes más altamente conservadas de los dominios variables se denominan regiones estructurales (FR). Los dominios variables de las cadenas pesada y ligera naturales comprenden cada uno cuatro regiones FR, que adoptan en gran medida una configuración de lámina β , que se conectan mediante tres HVR, que forman bucles que conectan, y en algunos casos forman parte de, la estructura de lámina β . Las HVR de cada cadena se mantienen unidas en estrecha proximidad mediante las regiones FR y, con las HVR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno de los anticuerpos (véase Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*, quinta edición, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Los dominios constantes no están implicados directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero presentan diversas funciones efectoras, tales como la participación del anticuerpo en la toxicidad celular dependiente de anticuerpos.

20 El término "*anticuerpo monoclonal*", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales y/o modificaciones postraduccionales (por ejemplo, isomerizaciones, amidaciones) que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un sitio antigénico único. En contraste con las preparaciones de anticuerpos policlonales que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un único determinante del antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque se sintetizan por el cultivo de hibridoma, no contaminados por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como que se obtiene de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se debe interpretar como que requiere la producción del anticuerpo por cualquier procedimiento particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que se van a usar de acuerdo con la presente invención se pueden producir mediante una variedad de técnicas, que incluyen, por ejemplo, el procedimiento del hibridoma (por ejemplo, Kohler y Milstein, *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2.^a ed. 1988); Hammerling *et al.*, en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, NY, 1981)), procedimientos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, patente de EE. UU. n.º 4.816.567), tecnologías de presentación de fagos (véase, por ejemplo, Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004) y Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), y tecnologías para producir anticuerpos humanos o similares en animales que tienen parte o la totalidad de los loci de inmunoglobulina humana o genes que codifican secuencias de inmunoglobulina humana (véanse, por ejemplo, los documentos WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); las patentes de EE. UU. n.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425 y 5.661.016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); y Lonberg y Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

La expresión "*anticuerpo no marcado*" se refiere a un anticuerpo que no está conjugado a un resto citotóxico o radiomarcador.

50 Los términos "*anticuerpo de longitud completa*", "*anticuerpo intacto*" y "*anticuerpo completo*" se usan de forma intercambiable para referirse a un anticuerpo en su forma sustancialmente intacta, en lugar de un fragmento de anticuerpo. Específicamente, los anticuerpos completos incluyen aquellos con cadenas pesadas y ligeras que incluyen una región Fc. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de secuencia natural (por ejemplo, dominios constantes de secuencia natural humana) o variantes de secuencia de aminoácidos de los mismos. En algunos casos, el anticuerpo intacto puede tener una o más funciones efectoras.

Un "*fragmento de anticuerpo*" comprende una parte de un anticuerpo intacto, preferentemente la región de unión a antígeno y/o variable del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (véase la patente de EE. UU. n.º 5.641.870, Ejemplo 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995]); moléculas de anticuerpo monocatenario; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo. La digestión con papaína de los anticuerpos produjo dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, llamados fragmentos "Fab", y un fragmento "Fc" residual, una designación que refleja la capacidad de cristalizar fácilmente. El fragmento Fab consiste en una cadena L completa junto con el dominio de la región variable de la cadena H (V_H) y el primer dominio constante de una cadena pesada (CH1). Cada fragmento Fab es monovalente con respecto a la unión a antígeno, es decir, tiene un único sitio de unión a antígeno. El tratamiento

inmunoglobulina humana, aunque las regiones FR pueden incluir una o más sustituciones de residuos de FR individuales que mejoran el rendimiento del anticuerpo, tal como la afinidad de unión, la isomerización, la inmunogenicidad, etc. El número de estas sustituciones aminoacídicas en la FR es típicamente de no más de 6 en la cadena H y de no más de 3 en la cadena L. El anticuerpo humanizado opcionalmente también comprenderá al menos una parte de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, típicamente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase, por ejemplo, Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). Véase también, por ejemplo, Vaswani y Hamilton, *Ann. Alergia, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle y Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); y las patentes de EE. UU. n.º 6.982.321 y 7.087.409.

Un "anticuerpo humano" es un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos que se corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o se ha preparado usando cualquiera de las técnicas para preparar anticuerpos humanos como se divulga en el presente documento. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente a un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión a antígeno no humanos. Los anticuerpos humanos se pueden producir usando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluyendo colecciones de presentación en fagos. Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). También están disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos los procedimientos descritos en Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Véase también van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). Los anticuerpos humanos se pueden preparar administrando el antígeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir dichos anticuerpos en respuesta a la exposición antigénica, pero cuyos loci endógenos se han desactivado, por ejemplo, xenorratones inmunizados (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 6.075.181 y 6.150.584 con respecto a la tecnología XENOMOUSE™). Véase también, por ejemplo, Li *et al. Proc. Natl Acad Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) con respecto a anticuerpos humanos generados a través de una tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos.

El término "región hipervariable", "HVR" o "HV", cuando se usa en el presente documento, se refiere a las regiones de un dominio variable de anticuerpo que son de secuencia hipervariable y/o forman bucles estructuralmente definidos. En general, los anticuerpos comprenden seis HVR; tres en el VH (H1, H2, H3) y tres en el VL (L1, L2, L3). En anticuerpos naturales, H3 y L3 presentan la mayor diversidad de las seis HVR, y se cree que H3 en particular desempeña un papel exclusivo al conferir una especificidad precisa a los anticuerpos. Véanse, por ejemplo, Xu *et al.*, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson y Wu, en *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003). De hecho, los anticuerpos de camélido naturales que consisten en una cadena pesada solo son funcionales y estables en ausencia de cadena ligera. Véanse, por ejemplo, Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

Varias delimitaciones de HVR están en uso y se engloban en el presente documento. Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de secuencia y son las más comúnmente usadas (Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.ª ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)). Chothia se refiere en cambio a la localización de los bucles estructurales (Chothia y Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Las HVR de AbM representan un término medio entre las HVR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia, y se usan en el programa informático de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Las HVR de "contacto" se basan en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. Los residuos de cada una de estas HVR se indican a continuación.

Bucle	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (numeración de Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (numeración de Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

Las HVR pueden comprender "HVR extendidas" como sigue: 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2) y 89-97 o 89-96 (L3) en el VL y 26-35 (H1), 50-65 o 49-65 (H2) y 93-102, 94-102 o 95-102 (H3) en el VH. Los residuos del dominio variable se enumeran de acuerdo con Kabat *et al.*, *supra*, para cada una de estas definiciones.

La expresión "numeración de residuos de dominio variable según Kabat" o "numeración de posición de aminoácidos según Kabat", y las variaciones de la misma, se refieren al sistema de numeración usado para dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos en Kabat *et al.*, *supra*. Usando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento de o inserción en una FR o HVR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir un único inserto de aminoácido (residuo 52a de

acuerdo con Kabat) después del residuo 52 de H2 y residuos insertados (por ejemplo, residuos 82a, 82b y 82c, etc. de acuerdo con Kabat) después del residuo 82 de FR de cadena pesada. La numeración de residuos de Kabat se puede determinar para un anticuerpo dado por alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada según Kabat "estándar".

5 Los residuos "estructurales" o "FR" son aquellos residuos del dominio variable diferentes de los residuos de HVR, como se definen en el presente documento.

10 Una "estructura consenso humana" o "estructura humana aceptora" es una estructura que representa los residuos aminoacídicos que aparecen más comúnmente en una selección de secuencias estructurales de VL o VH de inmunoglobulina humana. En general, la selección de secuencias de VL o VH de inmunoglobulina humana es de un subgrupo de secuencias de dominio variable. En general, el subgrupo de secuencias es un subgrupo según Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.^a ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Los ejemplos incluyen, para el VL, que el subgrupo pueda ser el subgrupo kappa I, kappa II, kappa III o kappa IV según Kabat *et al.*, *supra*. Adicionalmente, para el VH, el subgrupo puede ser el subgrupo I, subgrupo II o subgrupo III según Kabat *et al.*, *supra*. De forma alternativa, una secuencia estructural consenso humana se puede derivar de lo anterior, en la que se seleccionan residuos particulares, tal como cuando se selecciona un residuo estructural humano en función de su homología con la estructura de donante alineando la secuencia estructural de donante con una colección de varias secuencias estructurales humanas. Una estructura humana aceptora "derivada de" una estructura de inmunoglobulina humana o una secuencia estructural consenso humana puede comprender la misma secuencia de aminoácidos de la misma, o puede contener cambios en la secuencia de aminoácidos preexistentes. En algunos modos de realización, el número de cambios de aminoácidos preexistentes es 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos o 2 o menos.

25 Una "estructura consenso del subgrupo III de VH" comprende la secuencia consenso obtenida de las secuencias de aminoácidos en el subgrupo III de cadena variable pesada de Kabat *et al.*, *supra*. En un modo de realización, la secuencia de aminoácidos de la secuencia estructural consenso del subgrupo III de VH comprende al menos una parte o la totalidad de cada una de las siguientes secuencias: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (HC-FR1)(SEQ ID NO:4), WVRQAPGKGLEWV (HC-FR2), (SEQ ID NO:5), RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (HC-FR3, SEQ ID NO:6), WGQGTLVTVSA (HC-FR4), (SEQ ID NO:7).

35 Una "secuencia estructural consenso de kappa I de VL" comprende la secuencia consenso obtenida de las secuencias de aminoácidos en el subgrupo kappa I de cadena variable ligera de Kabat *et al.*, *supra*. En un modo de realización, la secuencia de aminoácidos de la secuencia estructural consenso del subgrupo I de VH comprende al menos una parte o la totalidad de cada una de las siguientes secuencias: DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC (LC-FR1) (SEQ ID NO:11), WYQQKPGKAPKLLIY (LC-FR2) (SEQ ID NO:12), GVPSTRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYC (LC-FR3) (SEQ ID NO:13), FGQGTKVEIKR (LC-FR4) (SEQ ID NO:14).

40 Una "modificación de aminoácido" en una posición específica, por ejemplo de la región Fc, se refiere a la sustitución o delección del residuo especificado, o la inserción de al menos un residuo de aminoácido adyacente al residuo especificado. La inserción "adyacente" a un residuo específico significa la inserción a una distancia de uno o dos residuos del mismo. La inserción puede ser N terminal o C terminal para el residuo especificado. La modificación de aminoácido preferente en el presente documento es una sustitución.

45 Un anticuerpo "de afinidad madurada" es uno con una o más alteraciones en una o más HVR del mismo que dan como resultado una mejora de la afinidad del anticuerpo por el antígeno, en comparación con un anticuerpo original que no posee dichas alteraciones. En un modo de realización, un anticuerpo de afinidad madurada tiene afinidades nanomolares o incluso picomolares por el antígeno diana. Los anticuerpos de afinidad madurada se producen mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) describe la maduración de la afinidad mediante barajado de los dominios de VH y VL. La mutagénesis aleatoria de residuos de la HVR y/o de la región estructural se describe, por ejemplo, en: Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al. Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al., J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); y Hawkins *et al. J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "se une específicamente a" o "es específico para" se refiere a interacciones medibles y reproducibles, tal como la unión entre una diana y un anticuerpo, que es determinante de la presencia de la diana en presencia de una población heterogénea de moléculas, incluyendo moléculas biológicas. Por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una diana (que puede ser un epítipo) es un anticuerpo que se une a esta diana con mayor afinidad, avidez, más fácilmente y/o durante mayor duración que con la que se une a otras dianas. En un modo de realización, el grado de unión de un anticuerpo a una diana no relacionada es inferior a aproximadamente un 10 % de la unión del anticuerpo a la diana medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoanálisis (RIA). En determinados modos de realización, un anticuerpo que se une específicamente a una diana tiene una constante de disociación (Kd) de $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$ o $\leq 0,1 \text{ nM}$. En determinados modos de realización, un anticuerpo se une específicamente a un epítipo en una proteína que se conserva entre la proteína de diferentes

especies. En otro modo de realización, la unión específica puede incluir, pero no requiere, una unión exclusiva.

Como se usa en el presente documento, el término "*inmunoadhesina*" designa moléculas de tipo anticuerpo que combinan la especificidad de unión de una proteína heteróloga (una "adhesina") con las funciones efectoras de los dominios constantes de inmunoglobulina. Estructuralmente, las inmunoadhesinas comprenden una fusión de una secuencia de aminoácidos con la especificidad de unión deseada que es distinta del sitio de reconocimiento y unión a antígeno de un anticuerpo (es decir, es "heteróloga"), y una secuencia de dominio constante de inmunoglobulina. La parte de adhesión de una molécula de inmunoadhesina es típicamente una secuencia de aminoácidos contiguos que comprende al menos el sitio de unión de un receptor o un ligando. La secuencia del dominio constante de inmunoglobulina en la inmunoadhesina se puede obtener a partir de cualquier inmunoglobulina, tal como los subtipos IgG-1, IgG-2 (incluyendo IgG2A e IgG2B), IgG-3 o IgG-4, IgA (incluyendo IgA-1 e IgA-2), IgE, IgD o IgM. Las fusiones de Ig incluyen preferentemente la sustitución de un dominio de un polipéptido o anticuerpo descrito en el presente documento en lugar de al menos una región variable dentro de una molécula de Ig. En un aspecto en particular preferente, la fusión de inmunoglobulina incluye las regiones bisagra, CH2 y CH3 o las regiones bisagra, CH1, CH2 y CH3 de una molécula de IgG1. Para la producción de fusiones de inmunoglobulina, véase también la patente de EE. UU. n.º 5.428.130 expedida el 27 de junio de 1995. Por ejemplo, las inmunoadhesinas útiles como segundos medicamentos útiles para la politerapia el presente documento incluyen polipéptidos que comprenden las partes de unión a PD-1 o extracelulares de PD-L1 o PD-L2 o las partes de unión a PD-L1 o PD-L2 o extracelulares de PD-1, fusionadas a un dominio constante de una secuencia de inmunoglobulina, tal como un PD-L1 ECD - Fc, un PD-L2 ECD - Fc y un PD-1 ECD - Fc, respectivamente. Las combinaciones de inmunoadhesinas de Ig Fc y ECD de receptores de superficie celular a veces se denominan receptores solubles.

Una "*proteína de fusión*" y un "*polipéptido de fusión*" se refieren a un polipéptido que tiene dos partes unidas covalentemente, en el que cada una de las partes es un polipéptido que tiene una propiedad diferente. La propiedad puede ser una propiedad biológica, tal como actividad *in vitro* o *in vivo*. La propiedad también puede ser una propiedad química o física simple, tal como unión a una molécula diana, catálisis de una reacción, etc. Las dos partes se pueden unir directamente mediante un enlace peptídico único o mediante un conector peptídico, pero están en el marco de lectura entre sí.

Un "*oligopéptido PD-1*", "*oligopéptido PD-L1*" u "*oligopéptido PD-L2*" es un oligopéptido que se une, preferentemente de manera específica, a un polipéptido coestimulador negativo PD-1, PD-L1 o PD-L2, respectivamente, incluyendo un receptor, ligando o componente de señalización, respectivamente, como se describe en el presente documento. Dichos oligopéptidos se pueden sintetizar químicamente usando una metodología de síntesis de oligopéptidos conocida o se pueden preparar y purificar usando tecnología recombinante. Dichos oligopéptidos suelen tener al menos aproximadamente 5 aminoácidos de longitud, de forma alternativa al menos aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 aminoácidos de longitud o más. Dichos oligopéptidos se pueden identificar usando técnicas bien conocidas. A este respecto, se observa que las técnicas para cribar colecciones de oligopéptidos para seleccionar oligopéptidos que se puedan unir específicamente a una diana polipeptídica son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 5.556.762, 5.750.373, 4.708.871, 4.833.092, 5.223.409, 5.403.484, 5.571.689, 5.663.143; la publicación PCT n.º WO 84/03506 y WO84/03564; Geysen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81:3998-4002 (1984); Geysen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82:178-182 (1985); Geysen et al., en *Synthetic Peptides as Antigens*, 130-149 (1986); Geysen et al., *J. Immunol. Meth.*, 102:259-274 (1987); Schoofs et al., *J. Immunol.*, 140:611-616 (1988), Cwirla, S.E. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:6378 (1990); Lowman, H.B. et al. *Biochemistry*, 30:10832 (1991); Clackson, T. et al. *Nature*, 352: 624 (1991); Marks, J. D. et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991); Kang, A.S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:8363 (1991), y Smith, G. P., *Current Opin. Biotechnol.*, 2:668 (1991).

Un anticuerpo "*de bloqueo*" o un anticuerpo "*antagonista*" es uno que inhibe o reduce la actividad biológica del antígeno al que se une. En algunos modos de realización, los anticuerpos de bloqueo o anticuerpos antagonistas inhiben sustancial o completamente la actividad biológica del antígeno. Los anticuerpos anti-PD-L1 de la invención bloquean la señalización a través de PD-1 para restaurar una respuesta funcional de los linfocitos T (por ejemplo, proliferación, producción de citocinas, destrucción de células diana) desde un estado disfuncional a la estimulación antigénica.

Un anticuerpo "*agonista*" o activador es uno que potencia o inicia la señalización por el antígeno al que se une. En algunas divulgaciones, los anticuerpos agonistas causan o activan la señalización sin la presencia del ligando natural.

El término "*región Fc*" en el presente documento se usa para definir una región C terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina, incluyendo regiones Fc de secuencia natural y regiones Fc variantes. Aunque los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar, la región Fc de la cadena pesada de IgG humana se define normalmente para que se extienda desde un residuo aminoacídico en la posición Cys226, o desde Pro230, hasta el extremo carboxiterminal de la misma. La lisina C terminal (residuo 447 de acuerdo con el sistema de numeración EU) de la región Fc se puede retirar, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo, o genomanipulando de forma recombinante el ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. En

consecuencia, una composición de anticuerpos intactos puede comprender poblaciones de anticuerpos con todos los residuos K447 retirados, poblaciones de anticuerpos sin residuos K447 retirados y poblaciones de anticuerpos que tienen una mezcla de anticuerpos con y sin el residuo K447. Las regiones Fc de secuencia natural adecuadas para uso en los anticuerpos de la invención incluyen IgG1, IgG2 (IgG2A, IgG2B), IgG3 e IgG4 humanas.

El "receptor de Fc" o "FcR" describe un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. El FcR preferente es un FcR humano de secuencia natural. Además, un FcR preferente es aquel que se une a un anticuerpo contra IgG (un receptor gamma) e incluye receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII, incluyendo variantes alélicas y formas empalmadas de forma alternativa de estos receptores, los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un "receptor de activación") y FcγRIIB (un "receptor de inhibición"), que tienen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en los dominios citoplásmicos de los mismos. El receptor de activación FcγRIIA contiene un motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM) en su dominio citoplásmico. El receptor de inhibición FcγRIIB contiene un motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM) en su dominio citoplásmico. (véase M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* **15**:203-234 (1997). Los FcR se revisan en Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* **9**: 6213-6 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* **4**: 25-34 (1994); y de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* **126**: 330-41 (1995). Otros FcR, incluyendo los que se identifiquen en el futuro, se engloban por el término "FcR" en el presente documento.

El término "receptor de Fc" o "FcR" también incluye el receptor neonatal, *FcRn*, que es responsable de la transferencia de las IgG maternas al feto. Guyer *et al.*, *J. Immunol.* **117**: 587 (1976) y Kim *et al.*, *J. Immunol.* **24**: 249 (1994). Se conocen procedimientos de medición de la unión a FcRn (véase, por ejemplo, Ghetie y Ward, *Immunol. Today* **18**: (12): 592-8 (1997); Ghetie *et al.*, *Nature Biotechnology* **15** (7): 637-40 (1997); Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.* **279** (8): 6213-6 (2004); el documento WO 2004/92219 (Hinton *et al.*). Se pueden someter a ensayo la unión al FcRn *in vivo* y la semivida en suero de polipéptidos de unión de alta afinidad a FcRn humanos, por ejemplo, en líneas celulares humanas transfectadas o de ratones transgénicos que expresan el FcRn humano, o en primates a los que se administran los polipéptidos que tienen una región Fc variante. El documento WO 2004/42072 (Presta) describe variantes de anticuerpo con unión mejorada o disminuida a los FcR. Véase también, por ejemplo, Shields *et al.*, *J. Biol. Chem.* **276**: 6591-6604 (2001).

La frase "sustancialmente reducida" o "sustancialmente diferente", como se usa en el presente documento, indica un grado suficientemente alto de diferencia entre dos valores numéricos (en general, uno asociado con una molécula y el otro asociado con una molécula de referencia/comparadora), de modo que un experto en la técnica consideraría que la diferencia entre los dos valores tiene significación estadística dentro del contexto de la característica biológica medida por dichos valores (por ejemplo, valores de Kd). La diferencia entre dichos dos valores es, por ejemplo, superior a aproximadamente un 10 %, superior a aproximadamente un 20 %, superior a aproximadamente un 30 %, superior a aproximadamente un 40 % y/o superior a aproximadamente un 50 % como una función del valor de la molécula de referencia/comparadora.

La expresión "sustancialmente similar" o "sustancialmente igual", como se usa en el presente documento, indica un grado suficientemente alto de similitud entre dos valores numéricos (por ejemplo, uno asociado con un anticuerpo de la invención y el otro asociado con un anticuerpo de referencia/comparador), de modo que un experto en la técnica consideraría que la diferencia entre los dos valores es de poca o ninguna significación biológica y/o estadística dentro del contexto de la característica biológica medida por dichos valores (por ejemplo, valores de Kd). La diferencia entre dichos dos valores es, por ejemplo, inferior a aproximadamente un 50 %, inferior a aproximadamente un 40 %, inferior a aproximadamente un 30 %, inferior a aproximadamente un 20 % y/o inferior a aproximadamente un 10 % como una función del valor del anticuerpo de referencia/comparador.

Los "vehículos", como se usan en el presente documento, incluyen vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o mamífero que está expuesto a los mismos en las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, el vehículo fisiológicamente aceptable es una solución acuosa de pH tamponado. Los ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

Un "prospecto" se refiere a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de medicamentos que contienen información sobre las indicaciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de medicamentos que contienen información sobre indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones, otros medicamentos que se van a combinar con el producto envasado, y/o advertencias sobre el uso de dichos medicamentos, etc.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la intervención clínica diseñada para alterar la evolución natural del individuo o la célula que se está tratando durante la evolución de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, mejorar o paliar el

estado de enfermedad, y la remisión o mejora del pronóstico. Por ejemplo, un individuo se "trata" con éxito si uno o más síntomas asociados con el cáncer se mitigan o eliminan, lo que incluye, pero no se limita a, reducir la proliferación de (o destruir) las células cancerosas, disminuir los síntomas resultantes de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de quienes padecen la enfermedad, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad y/o prolongar la supervivencia de los individuos.

Como se usa en el presente documento, "*retrasar la progresión de una enfermedad*" significa diferir, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (tal como el cáncer). Este retraso puede tener diferentes duraciones, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo tratado. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, se puede retrasar un cáncer en estadio tardío, tal como el desarrollo de metástasis.

Como se usa en el presente documento, "*reducir o inhibir la recidiva del cáncer*" significa reducir o inhibir la recidiva del tumor o cáncer o la progresión del tumor o cáncer. Como se divulga en el presente documento, la recidiva del cáncer y/o progresión del cáncer incluyen, sin limitación, metástasis del cáncer.

Una "*cantidad eficaz*" es al menos la concentración mínima requerida para conseguir una mejora o prevención medible de un trastorno particular. En el presente documento, una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del paciente y la capacidad del anticuerpo de provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Para uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad o retrasar la aparición de la enfermedad, incluyendo los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como la disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, la disminución de la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, la potenciación del efecto de otro medicamento, tal como mediante direccionamiento, el retraso de la progresión de la enfermedad y/o la prolongación de la supervivencia. En el caso de cáncer o tumor, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y de forma deseable detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y de forma deseable detener) la metástasis tumoral; inhibir en cierta medida el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones. Para los fines de la presente invención, una cantidad eficaz de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para llevar a cabo un tratamiento profiláctico o terapéutico directa o indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica se puede lograr o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. Por lo tanto, una "cantidad eficaz" se puede considerar en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes adicionales, se puede lograr o se logra un resultado deseable.

Como se usa en el presente documento, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

Como se usa en el presente documento, "respuesta completa" o "RC" se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana; "respuesta parcial" o "RP" se refiere a al menos una disminución de un 30 % en la suma de los diámetros más largos (SDML) de las lesiones diana, tomando como referencia la SDML de referencia; y "enfermedad estable" o "ES" se refiere a una contracción no suficiente de las lesiones diana para calificarla como RP o a un aumento no suficiente para calificarlo como EP, tomando como referencia la SDML más pequeña desde que comenzó el tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "enfermedad progresiva" o "EP" se refiere a al menos un aumento de un 20 % en la SDML de las lesiones diana, tomando como referencia la SDML más pequeña registrada desde que comenzó el tratamiento o la presencia de una o más lesiones nuevas.

Como se usa en el presente documento, "supervivencia sin progresión" (SSP) se refiere a la cantidad de tiempo durante y después del tratamiento durante el cual la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, cáncer) no empeora. La supervivencia sin progresión puede incluir la cantidad de tiempo en la que los pacientes han experimentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo en la que los pacientes han experimentado una enfermedad estable.

Como se usa en el presente documento, "tasa de respuesta global" (TRG) se refiere a la suma de la tasa de respuesta completa (RC) y la tasa de respuesta parcial (RP).

Como se usa en el presente documento, "supervivencia global" se refiere al porcentaje de individuos de un grupo que

probablemente estén vivos después de un período de tiempo particular.

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (en especial, bullatacina y bullatacinona); delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecán, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina y 9-aminocamptotecina); briostatina; pemetrexed; callistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos sus análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancreatistatina; TLK-286; CDP323, un inhibidor oral de alfa-4 integrina; una sarcodictina; espongiatrina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, en especial, caliqueamicina gamma11 y caliqueamicina omega11 (véase, por ejemplo, Nicolaou *et al.*, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)); dinemina, incluyendo dinemina A; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enediina relacionados, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azerasina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo ADRIAMYCIN®, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina, inyección de doxorubicina HCl en liposomas (DOXIL®) y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato, gemcitabina (GEMZAR®), tegafur (UFTORAL®), capecitabina (XELODA®), una epotilona y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, encitabina, floxuridina e imatinib (un derivado de 2-fenilaminopirimidina), así como otros inhibidores de c-kit; antipararrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; refuerzo de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina diaziquna; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; 2-etilhidracida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquna; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial, toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL®), formulación en nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina (ABRAXANE™) y doxetaxel (TAXOTERE®), clorambucilo; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina (VELBAN®); platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatino; ácido fólico; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, así como combinaciones de dos o más de los anteriores tales como el CHOP, una abreviatura de un tratamiento combinado de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, y FOLFOX, una abreviatura para un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y ácido fólico.

Ejemplos adicionales de agentes quimioterápicos incluyen agentes antihormonales que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer, y que están a menudo en forma de tratamiento sistémico o de todo el organismo. Pueden ser las propias hormonas. Los ejemplos incluyen antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo tamoxifeno NOLVADEX®), raloxifeno (EVISTA®), droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®); antiprogesteronas; reguladores por disminución de receptores de estrógenos (ERD); antagonistas de receptores de estrógenos tales como fulvestrant (FASLODEX®); agentes que funcionan suprimiendo o paralizando los ovarios, por ejemplo, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) tales como acetato de leuprolida (LUPRON® y ELIGARD®), acetato de goserelina, acetato de buserelina y tripterelina; antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida y bicalutamida; e inhibidores de la aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGASE®), exemestano (AROMASIN®), formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®). Además, dicha definición de agentes quimioterápicos incluye bifosfonatos tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), etidronato (DIDROCAL®), NE-58095, ácido zoledrónico/zoledronato (ZOMETA®), alendronato (FOSAMAX®), pamidronato (ARELIA®), tiludronato (SKELID®) o risedronato (ACTONEL®); así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano de nucleósido citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de

genes en vías de señalización implicadas en una proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas tales como la vacuna THERATOPE® y vacunas de genoterapia, por ejemplo, la vacuna ALLOVECTIN®, la vacuna LEUVECTIN® y la vacuna VAXID®; inhibidor de topoisomerasa 1 (por ejemplo, LURTOTECAN®); un antiestrógeno tal como fulvestrant; un inhibidor de Kit tal como imatinib o EXEL-0862 (un inhibidor de la tirosina cinasa); inhibidor de EGFR tal como erlotinib o cetuximab; un inhibidor anti-VEGF tal como bevacizumab; irinotecán; rmRH (por ejemplo, ABARELIX®); lapatinib y lapatinib ditosilato (un inhibidor doble de molécula pequeña de ErbB-2 y EGFR de tirosina cinasa también conocido como GW572016); 17AAG (derivado de geldanamicina que es un veneno de la proteína de choque térmico (Hsp) 90) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término "*citocina*" se refiere genéricamente a proteínas liberadas por una población celular que actúan sobre otra célula como mediadores intercelulares o tienen un efecto autocrino sobre las células que producen las proteínas. Los ejemplos de tales citocinas incluyen linfocinas, monocinas; interleucinas ("IL") tales como IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 a IL-29 (por ejemplo, IL-23), IL-31, incluyendo rIL-2 PROLEUKIN®; un factor de necrosis tumoral tal como TNF- α o TNF- β , TGF- β 1-3; y otros factores polipeptídicos que incluyen el factor inhibidor de la leucemia ("LIF"), el factor neurotrófico ciliar ("CNTF"), la citocina de tipo CNTF ("CLC"), la cardiotrofina ("CT") y el ligando de Kit ("KL").

Como se usa en el presente documento, el término "quimiocina" se refiere a factores solubles (por ejemplo, citocinas) que tienen la capacidad de inducir selectivamente la quimiotaxia y la activación de leucocitos. También desencadenan procesos de angiogénesis, inflamación, cicatrización y oncogénesis. Los ejemplos de quimiocinas incluyen IL-8, un homólogo humano de factor quimiotáctico de queratinocitos (KC) murino.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/a", "o" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a doce átomos de carbono. 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), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², en el que el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilino (-C \equiv CH), propilino (propargilo, -CH₂C \equiv CH) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

"Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6 a 18 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Ariilo incluye radicales carbocíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos

sustituídos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples dentro del anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes del anillo, en el que uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente por uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo, un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular, los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano y azabicyclo[2.2.2]hexano. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en el que los átomos del anillo están sustituidos por restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 o 6 miembros, e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 18 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar acoplados por carbono (unido por carbono) o nitrógeno (unido por nitrógeno) cuando sea posible. A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y sin limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas tales como $N^+ \rightarrow O^-$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraion. El contraion puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero al que se está tratando con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Se entiende que los aspectos y variaciones de la invención descritos en el presente documento incluyen los aspectos y variaciones de "que consisten en" y/o "que consisten esencialmente en".

III. Procedimientos

En un aspecto de la divulgación, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK.

Los procedimientos pueden encontrar uso en el tratamiento de afecciones en las que se desea una inmunogenicidad potenciada, tal como una inmunogenicidad tumoral creciente para el tratamiento del cáncer. Se puede tratar una variedad de cánceres, o su progresión se puede retrasar, que incluyen pero no se limitan a un cáncer que puede contener una mutación V600E de B-raf, un cáncer que puede contener un B-raf natural, un cáncer que puede contener un KRAS natural o un cáncer que puede contener una mutación activadora de KRAS.

En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer o está en riesgo de desarrollar cáncer que sea resistente a un antagonista de B-raf. En algunos modos de realización, el individuo ha sido tratado previamente con un antagonista de B-raf para el cáncer. En algunas divulgaciones, el individuo no ha sido tratado previamente con un antagonista de B-raf. B-raf es una serina-treonina cinasa conocida porque con frecuencia muta en el cáncer, por ejemplo, melanoma maligno, cáncer colorrectal, de ovario o de tiroides. Típicamente, las mutaciones en B-raf observadas en el cáncer incluyen mutaciones activadoras, como la mutación V600E. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que las mutaciones activadoras en B-raf promueven la señalización desregulada de MAPK/ERK, lo que lleva a la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

Si bien se sabe que los antagonistas de B-raf (por ejemplo, inhibidores de B-raf) producen incrementos eficaces a corto plazo en la supervivencia del paciente y la regresión del tumor, con frecuencia se observa resistencia a la inhibición de B-raf (véase, por ejemplo, Tentori, L., *et al.* Trends Pharmacol Sci 34 (12):656-66 (2013)). La resistencia a la inhibición de B-raf se puede caracterizar por numerosos fenómenos. En algunos modos de realización, la resistencia a la inhibición de B-raf se puede caracterizar por una o más reactivaciones de la vía MAPK, activación de PI3K, regulación por incremento de CRAF, mutación de NRAS, sobreexpresión de PDGFR, sobreexpresión de COT1, sobreexpresión de IGFR-1, mutación de MEK1, expresión de HGF, sobreexpresión de PD-L1, mutación de MEK2, amplificación focal de MITF, mutación de AKT (por ejemplo, AKT1 o AKT3), amplificación de B-raf y la formación de dímeros de RAF (por ejemplo, dímeros CRAF/CRAF, dímeros CRAF/ B-raf y dimerización mutada de B-raf tal como una variante de B-raf que carece de exones 4-8).

En algunos modos de realización, la resistencia a la inhibición de B-raf se puede referir a una célula cancerosa o tumor que es resistente a la inhibición de B-raf. La resistencia a la inhibición de B-raf se usa en el presente documento en el sentido más amplio y puede incluir cualquier célula cancerosa que previamente haya sido o se pueda esperar que sea sensible a la inhibición de B-raf a través de cualquier mecanismo particular o en cualquier dosis particular de un antagonista de B-raf de la presente divulgación. La resistencia a la inhibición de B-raf se puede referir a la actividad

de B-raf en presencia de un antagonista de B-raf. La resistencia a la inhibición de B-raf se puede referir a una célula que crece en presencia de un antagonista de B-raf cuando no se espera que crezca en dichas condiciones, independientemente de la actividad enzimática de B-raf que pueda estar presente.

5 En algunas divulgaciones, el antagonista de B-raf es un inhibidor de molécula pequeña, un anticuerpo, un péptido, un peptidomimético, un aptámero o un polinucleótido.

10 En algunos modos de realización, el individuo ha sido tratado previamente con un antagonista de B-raf. En algunas divulgaciones, un antagonista de B-raf puede incluir vemurafenib (también conocido como ZELBORAF®), dabrafenib (también conocido como TAFINLAR®), LGX818, GSK 2118436, RAF265, XL281, ARQ736, BAY73-4506, sorafenib, PLX4720, PLX-3603, GSK2118436, GDC-0879 o N-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. En algunas divulgaciones, un antagonista de B-raf puede incluir MLN2480, LY3009120, un inhibidor de MEK tal como trametinib (también conocido como MEKINIST®) o un inhibidor de EGFR tal como erlotinib (también conocido como TARCEVA®). Se pueden encontrar descripciones adicionales de inhibidores de B-raf en Zambon, A. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 22(2):789-92 (2012); Tentori, L., *et al.* Trends Pharmacol. Sci. 34(12):656-66 (2013); y Martin-Liberal, J. y Larkin, J. Expert Opin. Pharmacother. 15(9): 1235-45 (2014), los documentos WO2007/002325, WO2007/002433, WO2009111278, WO2009111279, WO2009111277, WO2009111280 y la patente de EE. UU. n.º 7.491.829.

20 En algunos modos de realización, el antagonista de B-raf es un antagonista de B-raf selectivo para B-raf V600. En algunos modos de realización, el antagonista de B-raf selectivo para B-raf V600 es un antagonista selectivo para B-raf V600E. En algunos modos de realización, el antagonista de B-raf selectivo para B-raf V600 es un antagonista selectivo para B-raf V600E, B-raf V600K y/o V600D. En algunos modos de realización, el antagonista de B-raf selectivo para B-raf V600 es un antagonista selectivo para B-raf V600R. Las técnicas para generar y ensayar antagonistas de B-raf que son selectivos para B-raf V600 se han descrito en la técnica; véase, por ejemplo, Tsai, J, *et al.*, Proc. Natl Acad Sci. 105(8):3041-6 (2008).

30 En algunos modos de realización, el cáncer contiene una mutación V600E de BRAF, un BRAF natural, un KRAS natural o una mutación activadora de KRAS. Los procedimientos para detectar la presencia de dichas mutaciones pueden incluir, sin limitación, la PCR, la secuenciación de Sanger, el uso de un anticuerpo específico de mutación y similares. Los procedimientos para determinar si un cáncer expresa un B-raf V600 son conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, el kit de prueba de mutación COBAS® 4800 B-raf V600 (Roche).

35 En algunos modos de realización, el cáncer del paciente ha demostrado que expresa un biomarcador de B-raf. En algunos modos de realización, el biomarcador de B-raf es B-raf mutante. En algunos modos de realización, el B-raf mutante es B-raf V600. En algunos modos de realización, el B-raf V600 es B-raf V600E. En algunos modos de realización, el B-raf mutante es constitutivamente activo.

40 En algunos modos de realización, el paciente con cáncer ha progresado mientras recibe un tratamiento con antagonista de B-raf (es decir, el paciente es "resistente a B-raf") o el paciente ha progresado en el plazo de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más después de completar un régimen de tratamiento basado en antagonistas de B-raf.

45 En algunos modos de realización, el cáncer resistente a vemurafenib significa que el paciente con cáncer ha progresado mientras recibe tratamiento basado en vemurafenib (es decir, el paciente es "resistente a vemurafenib"). En algunos modos de realización, el cáncer en el paciente ha progresado en el plazo de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más después de completar un régimen de tratamiento basado en vemurafenib. En algunos modos de realización, el cáncer en el individuo ha progresado en el plazo de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o 5 años después de completar un régimen de tratamiento basado en antagonistas de B-raf.

50 En algunos modos de realización, el tratamiento da como resultado una respuesta sostenida en el individuo después de la interrupción del tratamiento.

55 En algunos modos de realización, la resistencia a, por ejemplo, el inhibidor de B-raf se desarrolla (se adquiere) después del tratamiento con antagonista de B-raf. En otras divulgaciones, el paciente (por ejemplo, el paciente que tiene cáncer resistente a B-raf) no ha sido tratado previamente con un antagonista de B-raf.

60 En algunos modos de realización, el paciente se está tratando actualmente con un antagonista de B-raf, tal como un inhibidor de B-raf. En algunos modos de realización, el paciente fue tratado previamente con un antagonista de B-raf. En algunas divulgaciones, el paciente no fue tratado previamente con un antagonista de B-raf.

65 En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de páncreas, neoplasia hemática maligna, cáncer de vejiga y/o carcinoma de células renales. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de pulmón no microcítico. El cáncer de pulmón no microcítico puede

5 estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de pulmón microcítico. El cáncer de pulmón microcítico puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de células renales. El cáncer de células renales puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de ovario. El cáncer de ovario puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de mama. El cáncer de mama puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene carcinoma gástrico. El carcinoma gástrico puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga. El cáncer de vejiga puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer esofágico. El cáncer esofágico puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene mesotelioma. El mesotelinoma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunos modos de realización, el individuo tiene melanoma. El melanoma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de cabeza y cuello. El cáncer de cabeza y cuello puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de tiroides. El cáncer de tiroides puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene sarcoma. El sarcoma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene glioblastoma. El glioblastoma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene carcinoma tímico. El carcinoma tímico puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene leucemia. La leucemia puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene linfoma. El linfoma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene mieloma. El mieloma puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene micosis fungoide. La micosis fungoide puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene cáncer de células de Merkel. El cáncer de células de Merkel puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunas divulgaciones, el individuo tiene una neoplasia hemática maligna. La neoplasia hemática maligna puede estar en estadio incipiente o en estadio tardío. En algunos modos de realización, el individuo es un ser humano. En algunos modos de realización, el cáncer es metastásico.

35 En algunos modos de realización, el individuo es un mamífero, tal como animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, seres humanos y primates no humanos tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En algunos modos de realización, el individuo tratado es un ser humano.

40 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento de potenciación de la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK.

45 En algunos modos de realización, los linfocitos T CD8 en el individuo tienen una actividad de sensibilización, activación, proliferación y/o citolítica potenciada con respecto a la situación previa a la administración del antagonista de la vía de PD-1 y el inhibidor de MEK. En algunos modos de realización, la sensibilización de linfocitos T CD8 se caracteriza por una expresión elevada de CD44 y/o una actividad citolítica potenciada en linfocitos T CD8. En algunos modos de realización, la activación de linfocitos T CD8 se caracteriza por una frecuencia elevada de linfocitos T CD8 γ -IFN⁺. En algunos modos de realización, el linfocito T CD8 es un linfocito T específico de antígeno. En algunos modos de realización se inhibe la inmunoevasión mediante señalización a través de la expresión superficial de PD-L1.

50 En algunos modos de realización, las células cancerosas en el individuo tienen una expresión elevada de la expresión del antígeno MHC de clase I con respecto a la situación previa a la administración del antagonista de la vía de PD-1 y el inhibidor de MEK.

55 En algunos modos de realización, las células presentadoras de antígenos en el individuo tienen una maduración y activación potenciadas con respecto a la situación previa a la administración del antagonista de la vía de PD-1 y el inhibidor de MEK. En algunos modos de realización, las células presentadoras de antígenos son células dendríticas. En algunos modos de realización, la maduración de las células presentadoras de antígenos se caracteriza por una frecuencia incrementada de células dendríticas CD83⁺. En algunos modos de realización, la activación de las células presentadoras de antígenos se caracteriza por la expresión elevada de CD80 y CD86 en células dendríticas.

60 En algunos modos de realización, los niveles séricos de citocina IL-10 y/o quimiocina IL-8, un homólogo humano de KC murino, en el individuo se reducen con respecto a la situación previa a la administración del anticuerpo anti-PD-L1 y el inhibidor de MEK.

65 En algunos modos de realización, el cáncer tiene niveles elevados de infiltración de linfocitos T.

En algunos modos de realización, la politerapia de la invención comprende la administración de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK. El antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK se pueden administrar de cualquier manera adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, el antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK se pueden administrar secuencialmente (en diferentes momentos) o conjuntamente (al mismo tiempo).

En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra de forma continua. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra de manera intermitente. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra antes de la administración del antagonista de unión al eje de PD-1. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra simultáneamente a la administración del antagonista de unión al eje de PD-1. En algunos modos de realización, el inhibidor de MEK se administra después de la administración del antagonista de unión al eje de PD-1.

En algunas divulgaciones se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK, que comprende además administrar un tratamiento adicional. El tratamiento adicional puede ser radioterapia, cirugía (por ejemplo, lumpectomía y mastectomía), quimioterapia, genoterapia, terapia de ADN, tratamiento antivírico, terapia de ARN, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, nanoterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales o una combinación de lo anterior. El tratamiento adicional puede ser en forma de tratamiento adyuvante o neoadyuvante. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es la administración de inhibidor enzimático de molécula pequeña o agente antimetastático. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es la administración de agentes limitantes de efectos secundarios (por ejemplo, agentes destinados a disminuir la aparición y/o la gravedad de los efectos secundarios del tratamiento, tales como agentes antieméticos, etc.). En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es radioterapia. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es cirugía. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es una combinación de radioterapia y cirugía. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es irradiación gamma. En algunas divulgaciones, el tratamiento adicional es un tratamiento dirigido a la vía de PI3K/AKT/mTOR, inhibidor de HSP90, inhibidor de tubulina, inhibidor de apoptosis y/o agente quimioproláctico. El tratamiento adicional puede ser uno o más de los agentes quimioterápicos descritos anteriormente en el presente documento.

El antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK se pueden administrar por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración. En algunas divulgaciones, el antagonista de unión al eje de PD-1 se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, oral, transdérmica, intraperitoneal, intraorbital, por implantación, por inhalación, por vía intratecal, intraventricular o intranasal. En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, oral, transdérmica, intraperitoneal, intraorbital, por implantación, por inhalación, por vía intratecal, intraventricular o intranasal. Se puede administrar una cantidad eficaz del antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK para la prevención o el tratamiento de la enfermedad. La dosificación apropiada del antagonista de unión al eje de PD-1 y/o el inhibidor de MEK se puede determinar en base al tipo de enfermedad que se va a tratar, el tipo de antagonista de unión del eje de PD-1 y el inhibidor de MEK, la gravedad y la evolución de la enfermedad, el estado clínico del individuo, la anamnesis del individuo y la respuesta al tratamiento, y el criterio del médico responsable del tratamiento.

Cualquiera de los antagonistas de unión al eje de PD-1 y los inhibidores de MEK conocidos en la técnica o descritos a continuación se pueden usar en los procedimientos.

Antagonistas de unión al eje de PD-1

En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK. Por ejemplo, un antagonista de unión al eje de PD-1 incluye un antagonista de unión a PD-1, un antagonista de unión a PD-L1 y un antagonista de unión a PD-L2. Los nombres alternativos para "PD-1" incluyen CD279 y SLEB2. Los nombres alternativos para "PD-L1" incluyen B7-H1, B7-4, CD274 y B7-H. Los nombres alternativos para "PD-L2" incluyen B7-DC, Btdc y CD273. En algunas divulgaciones, PD-1, PD-L1 y PD-L2 son PD-1, PD-L1 y PD-L2 humanos.

En algunas divulgaciones, el antagonista de unión a PD-1 es una molécula que inhibe la unión de PD-1 a sus ligandos. En un aspecto específico, los ligandos de PD-1 son PD-L1 y/o PD-L2. En otro modo de realización, un antagonista de unión a PD-L1 es una molécula que inhibe la unión de PD-L1 a sus ligandos. En un aspecto específico, los ligandos de PD-L1 son PD-1 y/o B7-1. En otra divulgación, el antagonista de unión a PD-L2 es una molécula que inhibe la unión de PD-L2 a sus ligandos. En un aspecto específico, un ligando de PD-L2 es PD-1. El antagonista puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión u oligopéptido.

En alguna divulgación, el antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico). En algunas divulgaciones, el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en MDX-1106 (nivolumab, OPDIVO®), Merck 3745 (MK-3475, pembrolizumab, KEYTRUDA®), CT- 011 (pidilizumab), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, BGB-108 y BGB-A317. En

algunas divulgaciones, el antagonista de unión a PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una parte extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina)). En algunas divulgaciones, el antagonista de unión a PD-1 es AMP-224. En algunos modos de realización, el antagonista de unión a PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunos modos de realización, el antagonista de unión anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en YW243.55.S70, MPDL3280A (atezolizumab), MEDI4736 (durvalumab), MDX-1105 y MSB0010718C (avelumab). MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 (secuencias de región variable de cadena pesada y ligera mostradas en las SEQ ID NO:20 y 21, respectivamente) es un anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634 A1. MEDI4736 es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en los documentos WO2011/066389 y US2013/034559. MDX-1106, también conocido como nivolumab, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 u OPDIVO®, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2006/121168. Merck 3745, también conocido como MK-3475, pembrolizumab, lambrolizumab, KEYTRUDA® o SCH-900475, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2009/114335. CT-011, también conocido como hBAT o hBAT-1, es un anticuerpo anti-PD-1 descrito en el documento WO2009/101611. AMP-224, también conocido como B7-DCI_g, es un receptor soluble de fusión de PD-L2-Fc descrito en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342.

En algunas divulgaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es MDX-1106. Los nombres alternativos para "MDX-1106" incluyen MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 o nivolumab. En algunas divulgaciones, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (número de registro CAS: 946414-94-4). En otra divulgación más se proporciona un anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:22 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:23. En otra divulgación más se proporciona un anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y/o cadena ligera, en el que:

(a) la secuencia de la cadena pesada tiene al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena pesada:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
 DGSKRYAYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVL
 QSSGLYSISLVVTVPSSTLGTITKTYICNVDHKPSNTKVIDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG
 PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
 NSTYRVVSVLTVLHQDNLGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQ
 EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
 SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK (SEQ ID NO:22) o

(b) la secuencia de la cadena ligera tiene al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena ligera:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
 GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSL
 SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:23) o

En la solicitud de patente PCT WO 2010/077634 A1 se describen ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles para los procedimientos de la presente invención y procedimientos para llevar a cabo los mismos.

En algunos modos de realización, el antagonista de unión al eje de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 puede inhibir la unión entre PD-L1 y PD-1 y/o entre PD-L1 y B7-1. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo monoclonal. En un modo de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv o (Fab')₂. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humanizado. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo humano.

Los anticuerpos anti-PD-L1 útiles en la presente invención, incluyendo composiciones que contienen dichos anticuerpos, tales como las descritos en el documento WO 2010/077634 A1, se pueden usar en combinación con un inhibidor de MEK para tratar el cáncer. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 y la región variable

de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21.

En un modo de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 contiene un polipéptido de región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en la que:

- 5
- (a) la secuencia de HVR-H1 es **GFTFSX₁SWIH** (SEQ ID NO:1);
 - (b) la secuencia de HVR-H2 es **AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG** (SEQ ID NO:2);
 - (c) la secuencia de HVR-H3 es **RHWPGGFDY** (SEQ ID NO:3);

10 en la que además: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S.

En un aspecto específico, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T. En otro aspecto, el polipéptido comprende además secuencias estructurales de cadena pesada de región variable yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4). Aún en otro aspecto, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto, las secuencias estructurales son la secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, al menos una de las secuencias estructurales es la siguiente:

- 15
- HC-FR1 es **EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS** (SEQ ID NO:4)
 - 20 HC-FR2 es **WVRQAPGKGLEWV** (SEQ ID NO:5)
 - HC-FR3 es **RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR** (SEQ ID NO:6)
 - HC-FR4 es **WGQGTLVTVSA** (SEQ ID NO:7).

En otro aspecto más, el polipéptido de cadena pesada se combina además con una cadena ligera de región variable que comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en la que:

- 25
- (a) la secuencia de HVR-L1 es **RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A** (SEQ ID NO:8);
 - (b) la secuencia de HVR-L2 es **SASX₉LX₁₀S**, (SEQ ID NO:9);
 - 30 (c) la secuencia de HVR-L3 es **QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T** (SEQ ID NO:10);

en la que además: X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅ es A, W, R, P o T.

En otro aspecto más, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A. En otro aspecto más, la cadena ligera comprende además secuencias estructurales de cadena ligera de región variable yuxtapuestas entre las HVR de acuerdo con la fórmula: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En otro aspecto más, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto más, las secuencias estructurales son una estructura estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, al menos una de las secuencias estructurales es la siguiente:

- 35
- 40 LC-FR1 es **DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC** (SEQ ID NO:11)
 - LC-FR2 es **WYQQKPGKAPKLLIY** (SEQ ID NO:12)
 - LC-FR3 es **GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC** (SEQ ID NO:13)
 - LC-FR4 es **FGQGTKVEIKR** (SEQ ID NO:14).

En otro modo de realización se proporciona un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o un fragmento de unión a antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en el que:

45 (a) la cadena pesada comprende una HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, en la que además:

- (i) la secuencia de HVR-H1 es **GFTFSX₁SWIH**; (SEQ ID NO:1)
- (ii) la secuencia de HVR-H2 es **AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG** (SEQ ID NO:2)
- (iii) la secuencia de HVR-H3 es **RHWPGGFDY**, y (SEQ ID NO:3)

(b) la cadena ligera comprende una HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, en la que además:

- 50
- (i) la secuencia de HVR-L1 es **RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A** (SEQ ID NO:8)
 - (ii) la secuencia de HVR-L2 es **SASX₉LX₁₀S**; y (SEQ ID NO:9)
 - (iii) la secuencia de HVR-L3 es **QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T**; (SEQ ID NO:10)

En la que además: X₁ es D o G; X₂ es S o L; X₃ es T o S; X₄ es D o V; X₅ es V o I; X₆ es S o N; X₇ es A o F; X₈ es V o L; X₉ es F o T; X₁₀ es Y o A; X₁₁ es Y, G, F o S; X₁₂ es L, Y, F o W; X₁₃ es Y, N, A, T, G, F o I; X₁₄ es H, V, P, T o I; X₁₅

ES 2 742 500 T3

es A, W, R, P o T.

5 En un aspecto específico, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T. En otro aspecto, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H; X₁₅ es A. Aún en otro aspecto, X₁ es D; X₂ es S y X₃ es T, X₄ es D; X₅ es V; X₆ es S; X₇ es A; X₈ es V; X₉ es F; X₁₀ es Y; X₁₁ es Y; X₁₂ es L; X₁₃ es Y; X₁₄ es H y X₁₅ es A.

10 En otro aspecto, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). En otro aspecto más, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena pesada se derivan de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat. En otro aspecto más, la secuencia estructural de la cadena pesada es una secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena pesada es la siguiente:

15

HC-FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	(SEQ ID NO:4)
HC-FR2	WVRQAPGKGLEWV	(SEQ ID NO:5)
HC-FR3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO:6)
HC-FR4	WGQGITLVTVSA	(SEQ ID NO:7).

20 En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera se derivan de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV de Kabat. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera son una secuencia estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena ligera es la siguiente:

LC-FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	(SEQ ID NO:11)
LC-FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	(SEQ ID NO:12)
LC-FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	(SEQ ID NO:13)
LC-FR4	FGQGTKVEIKR	(SEQ ID NO:14).

25 En otro aspecto específico más, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En otro aspecto más, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3 e IgG4. En otro aspecto específico más, la región constante humana es IgG1. En otro aspecto más, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3. En otro aspecto más, la región constante murina es IgG2A. En otro aspecto específico más, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o minimizada. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de una "mutación de Fc sin efector" o aglucosilación. En otro modo de realización más, la mutación de Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

30 Aún en otro modo de realización se proporciona un anticuerpo anti-PD-L1 que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en el que:

35 (a) la cadena pesada comprende además una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 que tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con **GFTFSDSWIH** (SEQ ID NO:15), **AWISPYGGSTYYADSVKG** (SEQ ID NO:16) y **RHWPGGFDY** (SEQ ID NO:3), respectivamente, o

40 (b) la cadena ligera comprende además una secuencia de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con **RASQDVSTAVA** (SEQ ID NO:17), **SASFLYS** (SEQ ID NO:18) y **QQYLYHPAT** (SEQ ID NO:19), respectivamente.

45 En un aspecto específico, la identidad de secuencia es un 86 %, un 87 %, un 88 %, un 89 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %. En otro aspecto, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). Aún en otro aspecto, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena pesada se derivan de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat. En otro aspecto más, la secuencia estructural de la cadena pesada es una secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena pesada es la siguiente:

HC-FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	(SEQ ID NO:4)
HC-FR2	WVRQAPGKGLEWV	(SEQ ID NO:5)
HC-FR3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO:6)

HC-FR4 WGQGLVTVSA (SEQ ID NO:7).

En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera se derivan de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV de Kabat. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera son una secuencia estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena ligera es la siguiente:

LC-FR1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC (SEQ ID NO:11)
 LC-FR2 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)
 LC-FR3 GVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13)
 LC-FR4 FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

En otro aspecto específico más, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En otro aspecto más, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3 e IgG4. En otro aspecto específico más, la región constante humana es IgG1. En otro aspecto más, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3. En otro aspecto más, la región constante murina es IgG2A. En otro aspecto específico más, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o minimizada. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de una "mutación de Fc sin efector" o aglucosilación. En otro modo de realización más, la mutación de Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En otro modo de realización más se proporciona un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en el que:

(a) la secuencia de la cadena pesada tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena pesada:
 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 PYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFYDWG QGTLVTVSA (SEQ ID NO:20) o

(b) la secuencia de la cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena ligera:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASF
 LYSGVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:21).

En un aspecto específico, la identidad de secuencia es un 86 %, un 87 %, un 88 %, un 89 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %. En otro aspecto, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). Aún en otro aspecto, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto, las secuencias estructurales de la cadena pesada se derivan de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat. En otro aspecto más, la secuencia estructural de la cadena pesada es una secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena pesada es la siguiente:

HC-FR1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:4)
 HC-FR2 WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:5)
 HC-FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:6)
 HC-FR4 WGQGLVTVSA (SEQ ID NO:7).

En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera se derivan de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV de Kabat. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera son una secuencia estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena ligera es la siguiente:

LC-FR1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC (SEQ ID NO:11)
 LC-FR2 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:12)
 LC-FR3 GVPSRFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:13)
 LC-FR4 FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:14).

En otro aspecto específico más, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En otro aspecto más, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3 e IgG4. En otro aspecto específico más, la región constante humana es IgG1. En otro aspecto más, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3. En otro aspecto más, la región constante murina es IgG2A. En otro aspecto específico más, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o minimizada. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de la producción en células procariotas. En

otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de una "mutación de Fc sin efector" o aglucosilación. En otro modo de realización más, la mutación de Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

5 Aún en otro modo de realización adicional se proporciona un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en el que:

(a) la secuencia de la cadena pesada tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena pesada:

10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVIS
PYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO:24) o

(b) la secuencia de la cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena ligera:

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASF
LYSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:21).

En otro modo de realización más se proporciona un anticuerpo anti-PD-L1 aislado que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y una de cadena ligera, en el que:

20 (a) la secuencia de la cadena pesada tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAVI
SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW GQGLVTVSSASTK (SEQ ID NO:28) o

25 (b) la secuencia de la cadena ligera tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena ligera:

30 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:21).

35 En un aspecto específico, la identidad de secuencia es un 86 %, un 87 %, un 88 %, un 89 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %. En otro aspecto, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). Aún en otro aspecto, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto, las secuencias estructurales de la cadena pesada se derivan de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat. En otro aspecto más, la secuencia estructural de la cadena pesada es una secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena pesada es la siguiente:

HC-FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	(SEQ ID NO:4)
HC-FR2	WVRQAPGKGLEWV	(SEQ ID NO:5)
HC-FR3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO:6)
HC-FR4	WGQGLVTVSS	(SEQ ID NO:25).

45 En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera se derivan de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV de Kabat. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera son una secuencia estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena ligera es la siguiente:

LC-FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	(SEQ ID NO:11)
LC-FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	(SEQ ID NO:12)
LC-FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC	(SEQ ID NO:13)
LC-FR4	FGQGTKVEIKR	(SEQ ID NO:14).

50 En otro aspecto específico más, el anticuerpo comprende además una región constante humana o murina. En otro aspecto más, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG2, IgG3 e IgG4. En otro aspecto específico más, la región constante humana es IgG1. En otro aspecto más, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3. En otro aspecto más, la región constante murina es IgG2A. En otro aspecto específico más, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o minimizada. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de la producción en células procariotas. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de una "mutación de Fc sin efector" o aglucosilación. En otro modo de realización más, la mutación de Fc sin efector es una sustitución N297A o

D265A/N297A en la región constante.

5 Aún en otro modo de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MPDL3280A (atezolizumab). En otra divulgación más se proporciona un anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:24 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:25. En otra divulgación más se proporciona un anticuerpo anti-PD-1 aislado que comprende una secuencia de cadena pesada y/o cadena ligera, en el que:

10 (a) la secuencia de la cadena pesada tiene al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena pesada:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST
 YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
 LGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
 15 LTVDKSRWQQGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:26) o

(b) la secuencia de la cadena ligera tiene al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de la cadena ligera:

20 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
 RFGSGSGTDFTLTISSIQPEDEATYCYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
 DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:27).

25 En otra divulgación más se proporcionan composiciones que comprenden cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos anteriormente en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra divulgación más se proporciona un ácido nucleico aislado que codifica una secuencia de región variable de cadena ligera o una de cadena pesada de un anticuerpo anti-PD-L1, en el que:

30 (a) la cadena pesada comprende además una secuencia de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 que tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con **GFTFSDSWIH** (SEQ ID NO:15), **AWISPYGGSTYYADSVKG** (SEQ ID NO:16) y **RHWPGGFDY** (SEQ ID NO:3), respectivamente, y

35 (b) la cadena ligera comprende además una secuencia de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 que tiene al menos un 85 % de identidad de secuencia con **RASQDVSTAVA** (SEQ ID NO:17), **SASFLYS** (SEQ ID NO:18) y **QQYLYHPAT** (SEQ ID NO:19), respectivamente.

40 En un aspecto específico, la identidad de secuencia es un 86 %, un 87 %, un 88 %, un 89 %, un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %. En un aspecto, la región variable de cadena pesada comprende una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), y las regiones variables de cadena ligera comprenden una o más secuencias estructurales yuxtapuestas entre las HVR como: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4). Aún en otro aspecto, las secuencias estructurales se derivan de secuencias estructurales consenso humanas. En otro aspecto, las secuencias estructurales de la cadena pesada se derivan de una secuencia del subgrupo I, II o III de Kabat. En otro aspecto más, la secuencia estructural de la cadena pesada es una secuencia estructural consenso de subgrupo III de VH. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de
 45 cadena pesada es la siguiente:

HC-FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	(SEQ ID NO:4)
HC-FR2	WVRQAPGKGLEWV	(SEQ ID NO:5)
HC-FR3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	(SEQ ID NO:6)
HC-FR4	WGQGLTVTVSA	(SEQ ID NO:7).

En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera se derivan de una secuencia del subgrupo kappa I, II, III o IV de Kabat. En otro aspecto más, las secuencias estructurales de la cadena ligera son una secuencia estructural consenso de kappa I de VL. En otro aspecto más, una o más de las secuencias estructurales de cadena ligera es la siguiente:

5

LC-FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC	(SEQ ID NO:11)
LC-FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	(SEQ ID NO:12)
LC-FR3	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC	(SEQ ID NO:13)
LC-FR4	FGQGTKVEIKR	(SEQ ID NO:14).

En otro aspecto específico más, el anticuerpo descrito en el presente documento (tal como un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-PD-L2) comprende además una región constante humana o murina. En otro aspecto más, la región constante humana se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otro aspecto específico más, la región constante murina se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2A, IgG2B e IgG3. En otro aspecto más, la región constante murina es IgG2A. En otro aspecto específico más, el anticuerpo tiene una función efectora reducida o minimizada. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de la producción en células procariotas. En otro aspecto específico más, la función efectora minimizada es el resultado de una "mutación de Fc sin efector" o aglucosilación. En otro aspecto más, la mutación de Fc sin efector es una sustitución N297A o D265A/N297A en la región constante.

En otro aspecto más, en el presente documento se proporcionan ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento. En algunas divulgaciones, el ácido nucleico comprende además un vector adecuado para la expresión del ácido nucleico que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1, anti-PD-1 o anti-PD-L2 descritos previamente. En otro aspecto específico más, el vector comprende además una célula huésped adecuada para la expresión del ácido nucleico. En otro aspecto específico más, la célula huésped es una célula eucariota o una célula procariota. En otro aspecto específico más, la célula eucariota es una célula de mamífero, tal como la de ovario de hámster chino (CHO).

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se puede preparar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende cultivar una célula huésped que contiene ácido nucleico que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1, anti-PD-1 o anti-PD-L2 o fragmento de unión a antígeno descritos previamente en una forma adecuada para la expresión, en condiciones adecuadas para producir dicho anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o fragmento.

En otra divulgación adicional se proporciona una composición que comprende un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo como se proporciona en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas divulgaciones, el anticuerpo anti-PD-L1, anti-PD-1 o anti-PD-L2 o el fragmento de unión a antígeno del mismo administrado al individuo es una composición que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se puede usar cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

40 **Inhibidores de MEK**

La divulgación proporciona procedimientos para tratar el cáncer o ralentizar la progresión del cáncer en un individuo, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un antagonista de la vía de PD-1 y un inhibidor de MEK. Se pretende cualquier inhibidor de MEK conocido, tal como los compuestos inhibidores de MEK descritos en las solicitudes de patente PCT WO 03/077914 A1, WO 2005/121142 A1, WO 2007/044515 A1, WO 2008/024725 A1 y WO 2009/085983 A1. El inhibidor de MEK administrado puede estar en una composición o formulación farmacéutica. En algunas divulgaciones, la composición o formulación farmacéutica comprende uno o más inhibidores de MEK descritos en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un inhibidor competitivo de MEK. En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es más selectivo frente a una mutación activadora de KRAS. En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un inhibidor alostérico de MEK. En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es más selectivo frente a una mutación activadora de B-raf (por ejemplo, mutación V600E de B-raf). En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK se une e inhibe la actividad de MEK1 y/o MEK2 (tal como MEK1 humana y/o MEK2 humana).

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en GDC-0973 (también conocido como "cobimetinib" o "XL518"), G-38963, G02443714 (también conocido como "AS703206"), G02442104 (también conocido como "GSK-1120212") y G00039805 (también conocido como "AZD-6244") o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (I),

o como parte de otro grupo dentro de R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁹, está opcionalmente sustituido independientemente con halo, hidroxilo o alcoxi;

X es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

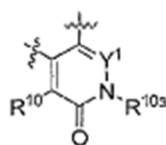
m es 1 o 2;

20 R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que el alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en el que n es 0, 1 o 2 y R³¹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en el que R³⁶ es hidrógeno, alquilo o alqueniilo y R^{36a} es alquilo, alqueniilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en el que R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alqueniilo y R^{37a} es alquilo, alqueniilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)R³² (en el que R³² es alquilo, alqueniilo, alcoxi o cicloalquilo) y -NR³⁰R³⁰ (en el que R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo) y -C(O)NHR³³ (en el que R³³ es alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo);

40 Grupo C:

A es



(a)

45 en el que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸ y -NR⁸C(O)R⁸;

R^{10a} es hidrógeno, alquilo o alqueniilo;

50 Y¹ es =CH- o =N-;

X es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

55 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido,

60

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(NO₂);

5 m es 1 o 2;

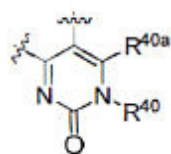
R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

10 cada R⁸, R^{8'} y R^{8''} se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi
15 opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en el que n es 0, 1 o 2 y R³¹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en el que R³⁶ es hidrógeno, alquilo o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en el que R³⁷ es hidrógeno, alquilo o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
20 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)R³² (en el que R³² es alquilo, alqueno, alcoxi o cicloalquilo) y -NR³⁰R^{30'} (en el que R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo) y -C(O)NHR³³ (en el que R³³ es alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo); o

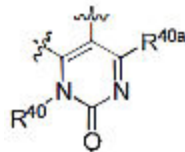
Grupo D:

A es

30



(b) o



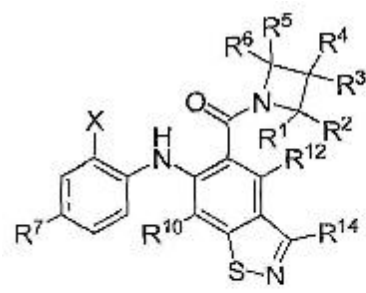
(c)

35 R⁴⁰ y R^{40a} son independientemente hidrógeno o alquilo;

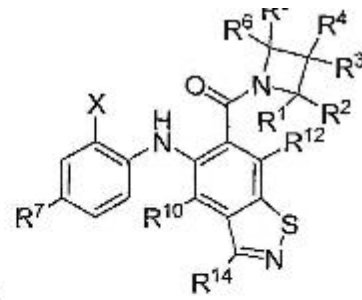
X es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

40 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete
45 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(NO₂);

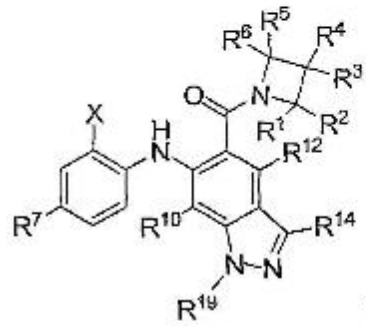
50 m es 1 o 2;



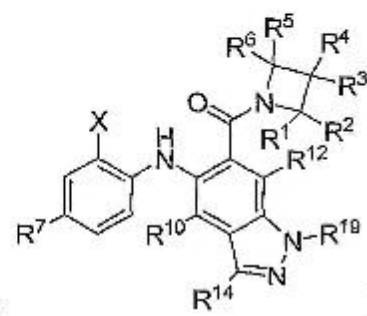
I(e);



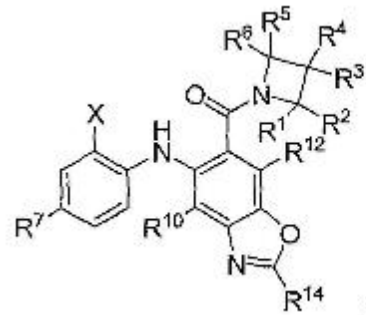
I(f);



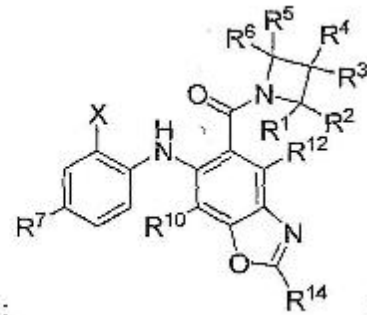
I(g);



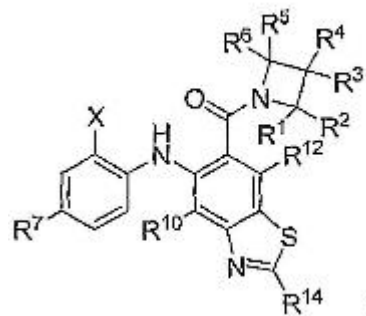
I(h);



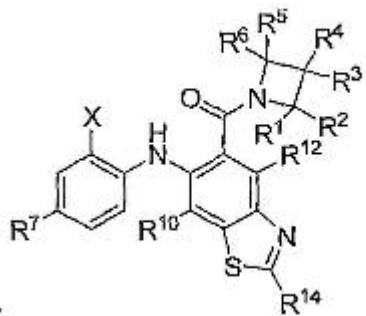
I(i);



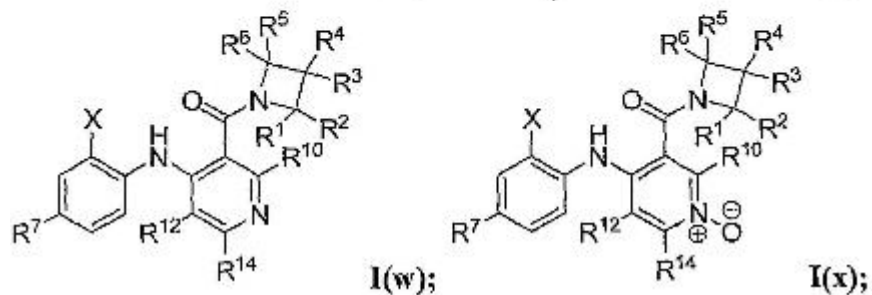
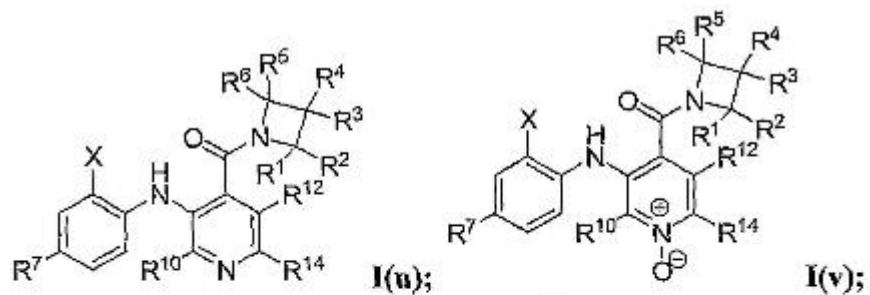
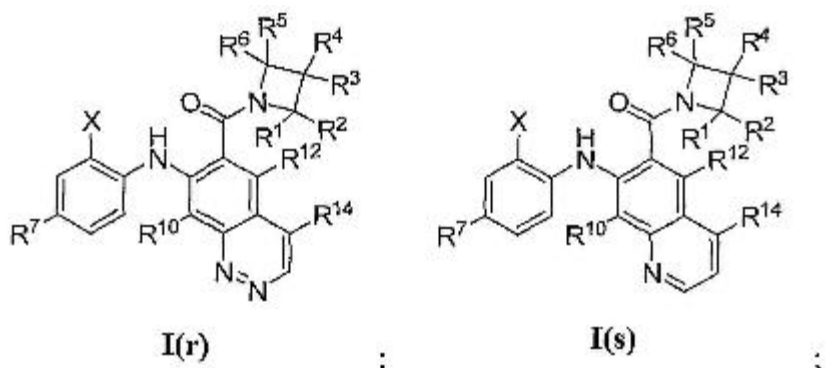
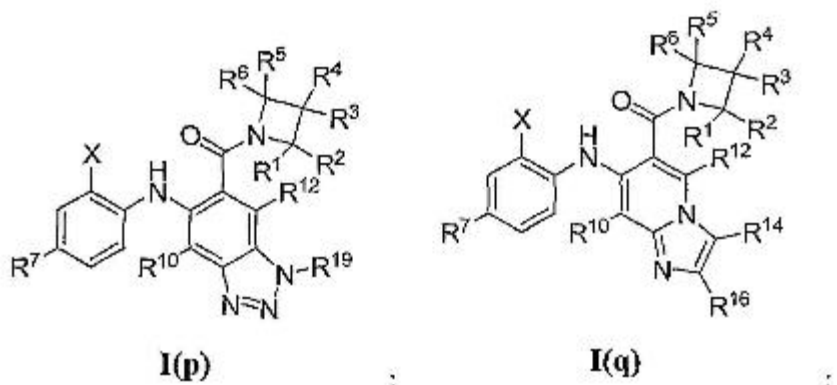
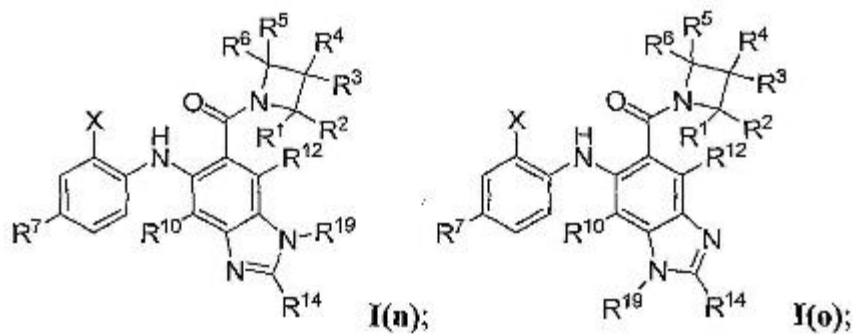
I(j);



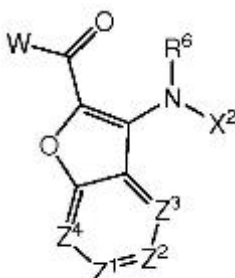
I(k);



I(m);



En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (II):



(II)

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z¹ es CR¹ o N;

10 Z² es CR² o N;

Z³ es CR³ o N;

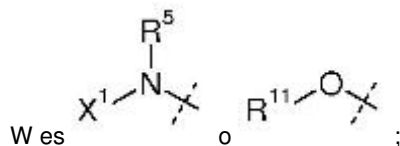
Z⁴ es CR⁴ o N;

15

en la que uno o dos de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25



R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₁₂;

30 X¹ se selecciona de R¹¹, -OR¹¹, -NR¹¹R¹², -S(O)R¹¹ y -S(O)₂R¹¹; cuando X¹ es R¹¹ u -OR¹¹, R¹¹ u -OR¹¹ de X¹ y -R⁵ se cogen opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ y R²¹;

35

40 X² se selecciona de carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo,

45

o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-

50

C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;

m y n se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

Y es independientemente O, NR¹¹ o S;

en el que cada uno de dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ y R²¹;

cada uno de R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

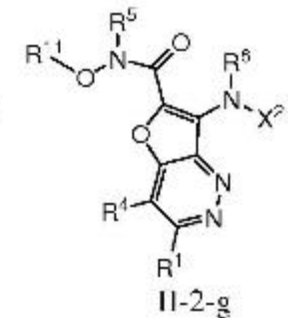
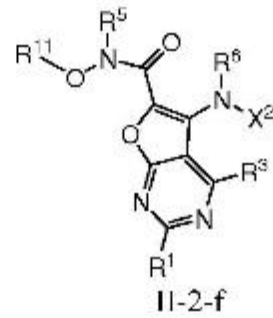
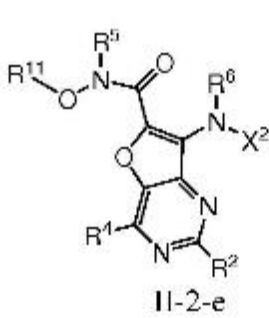
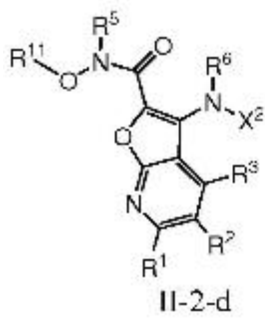
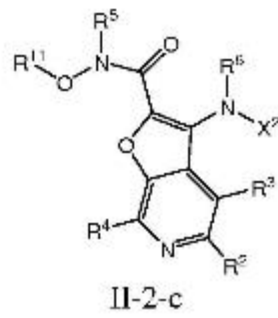
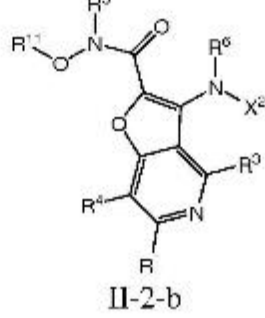
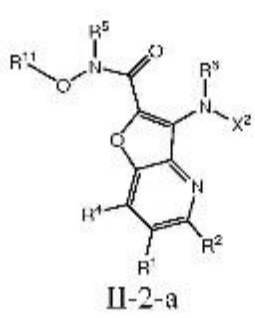
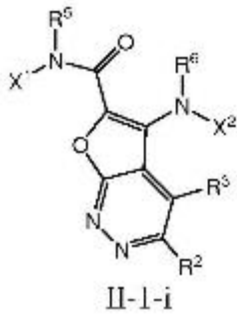
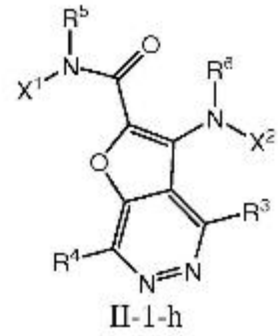
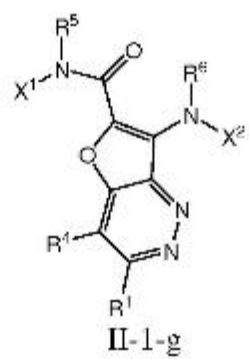
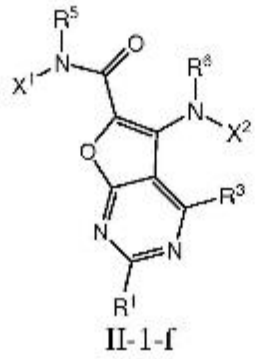
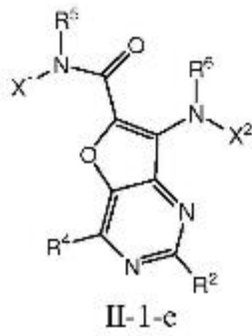
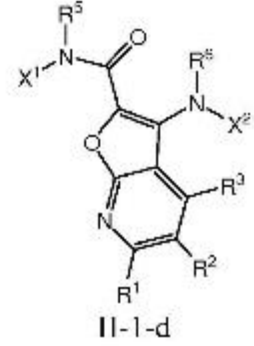
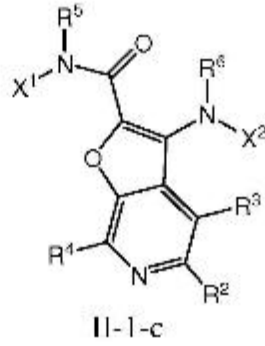
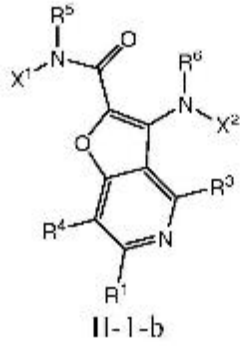
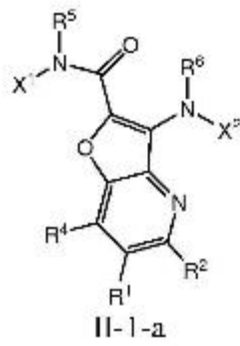
R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-carbociclilo, -(CH₂)_n-heterociclilo y -(CH₂)_n-heteroarilo;

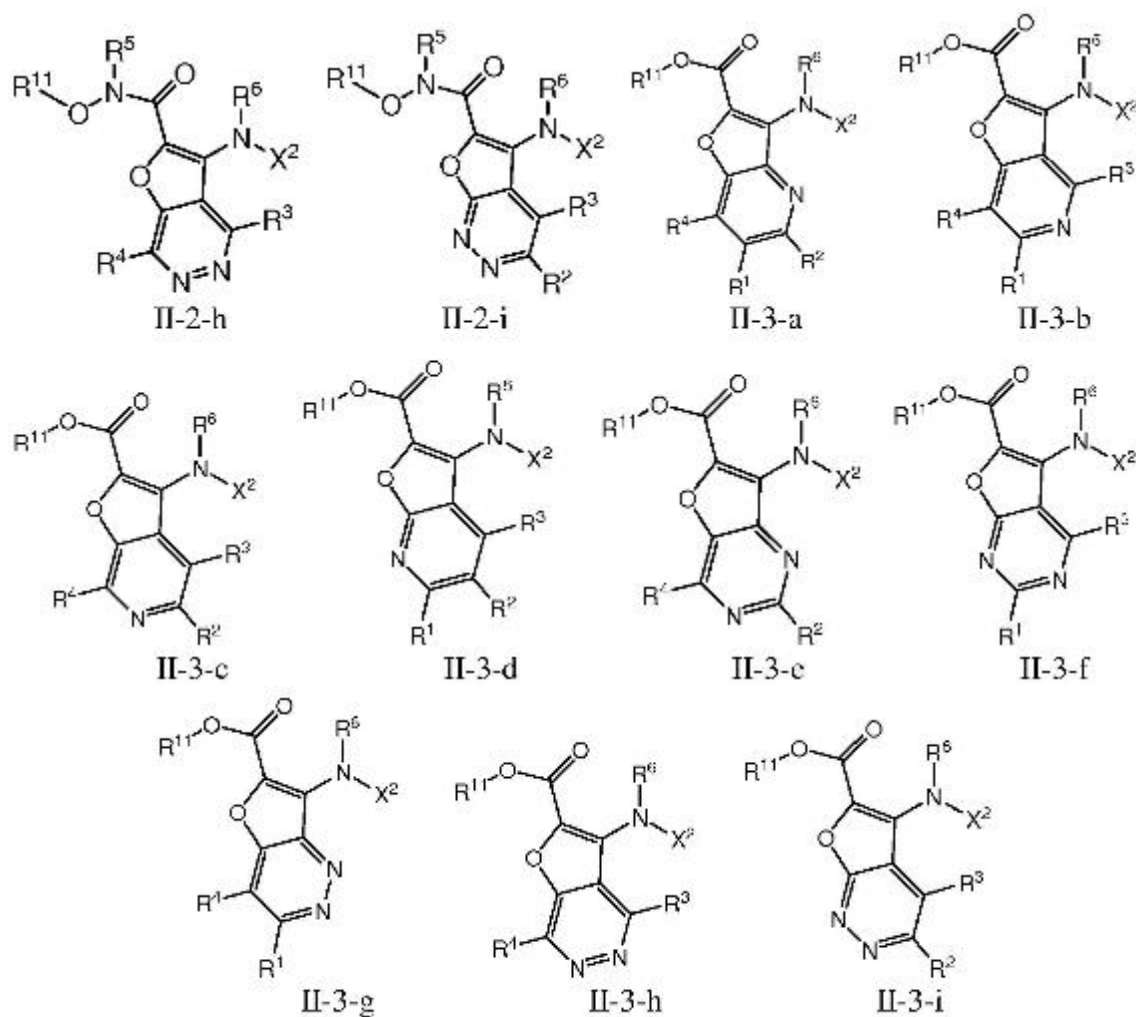
R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

cada Y' es independientemente O, NR²² o S; y

R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.

En algunas variaciones, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (II-1-a), (II-1-b), (II-1-c), (II-1-d), (II-1-e), (II-1-f), (II-1-g), (II-1-h), (II-1-i), (II-2-a), (II-2-b), (II-2-c), (II-2-d), (II-2-e), (II-2-f), (II-2-g), (II-2-h), (II-2-i), (II-3-a), (II-3-b), (II-3-c), (II-3-d), (II-3-e), (II-3-f), (II-3-g), (II-3-h) o (II-3-i):



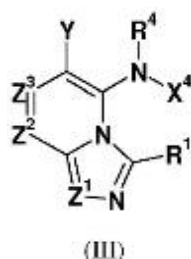


5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables son como se definen para la fórmula (II) o como se definen en el documento WO 2008/024725 A1.

10 En algunos modos de realización, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (II) es un compuesto seleccionado de los compuestos de los Ejemplos 5-18, 20-102, 105-109, 111-118, 120-133, 136-149 y 151-160 en el documento WO 2008/024725 A1 (en el presente documento denominados colectivamente "especies de fórmula II") o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Estos compuestos mostraron una CI_{50} de menos de 10 μM en el ensayo descrito en el Ejemplo 8a u 8b (ensayos de actividad MEK). La mayoría de estos compuestos mostraron una CI_{50} de menos de 5 μM . Véase la página 62 del documento WO 2008/024725 A1.

15 También abarca los compuestos inhibidores de MEK (y/o solvatos y sales de los mismos) descritos en el documento WO 2008/024725 A1, por ejemplo, compuestos de aza-benzofurano de fórmula (II) (designados como fórmula I en el documento WO 2008/024725 A1, por ejemplo, en la página 3) y variaciones de los mismos como se describen en el documento WO 2008/024725 A1. Los compuestos de fórmula (II) se pueden sintetizar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO 2008/024725 A1.

20 En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (III):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z¹ es CR¹ o N;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;

R^{1'} es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;

en la que cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

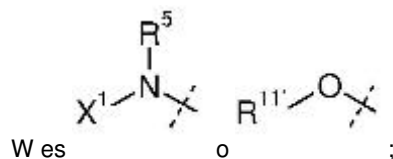
Z² es CR² o N;

Z³ es CR³ o N; siempre que solo uno de Z¹, Z² y Z³ pueda ser N al mismo tiempo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

Y es W-C(O)- o W';



R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

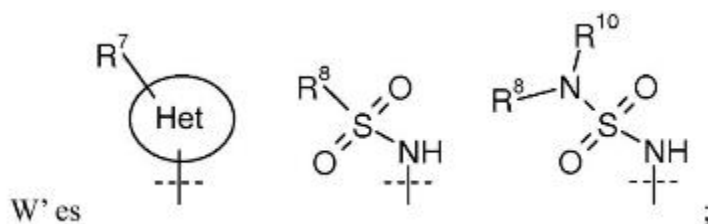
X¹ se selecciona de R^{11'} y -OR^{11'}; cuando X¹ es R^{11'}, X¹ se coge opcionalmente junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ y R²¹;

cada R^{11'} es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

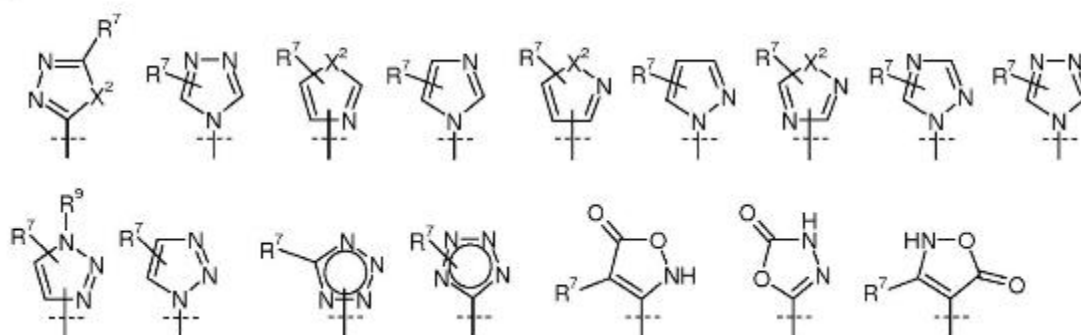
R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo,

o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NH₂SO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;



en la que es



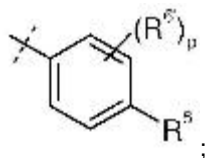
cada X² es independientemente O, S o NR⁹;

- 5 cada R⁷ se selecciona independientemente de H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;

- 15 R⁹ se selecciona de H, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;



- 25 R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶ o -(CR¹⁹R²⁰)_n-SR¹⁶;

- 30 R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n-SR¹⁶, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

p es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

- 35 q es 2 o 3;

los compuestos enumerados en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tabla 1

Compuesto n.º	Nombre químico	Estructura
(III)-5	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-6	((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-7	((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-8	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-9	((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-10	((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-11	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-12	((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	

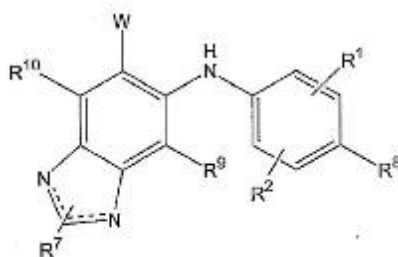
Compuesto n.º	Nombre químico	Estructura
(III)-13	((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-14	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-15	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico	
(III)-16	((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico	
(III)-17	(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico	
(III)-18	(R)-N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida	
(III)-19	N-Etoxi-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida	
(III)-20	N-(Ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida	
(III)-21	5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilimidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida	

Compuesto n.º	Nombre químico	Estructura
(III)-22	5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-6-carboxamida	
(III)-23	(<i>S</i>)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)- <i>N</i> -(2-hidroxi-propoxi)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-6-carboxamida	
(III)-24	(<i>R</i>)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxi-propoxi)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-6-carboxamida	
(III)-25	5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)- <i>N</i> -(ciclopropil-metoxi)imidazo[1,5- <i>a</i>]pirazin-6-carboxamida	

Los compuestos de la tabla 1 corresponden a los ejemplos 5-25 del documento WO 2009/085983 A1. Los compuestos (III)-5 a (III)-20 y (III)-22 a (III)-24 mostraron una Cl_{50} de menos de 0,5 μ M en el ensayo descrito en el Ejemplo 8b (ensayo de actividad MEK). Algunos de estos compuestos mostraron una Cl_{50} de menos de 0,1 μ M. Los compuestos (III)-21 y (III)-25 mostraron una Cl_{50} de menos de 10 μ M. Véase la página 49 del documento WO 2009/085983 A1.

También abarca los compuestos inhibidores de MEK (y/o solvatos y sales de los mismos) descritos en el documento WO 2009/085983 A1, por ejemplo, compuestos de imidazopiridina de fórmula (III) (designados como fórmula I en el documento WO 2009/085983 A1, por ejemplo, en la página 3) y las variaciones de los mismos como se describen en el documento WO 2009/085983 A1. Los compuestos de fórmula (III) se pueden sintetizar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO 2009/085983 A1.

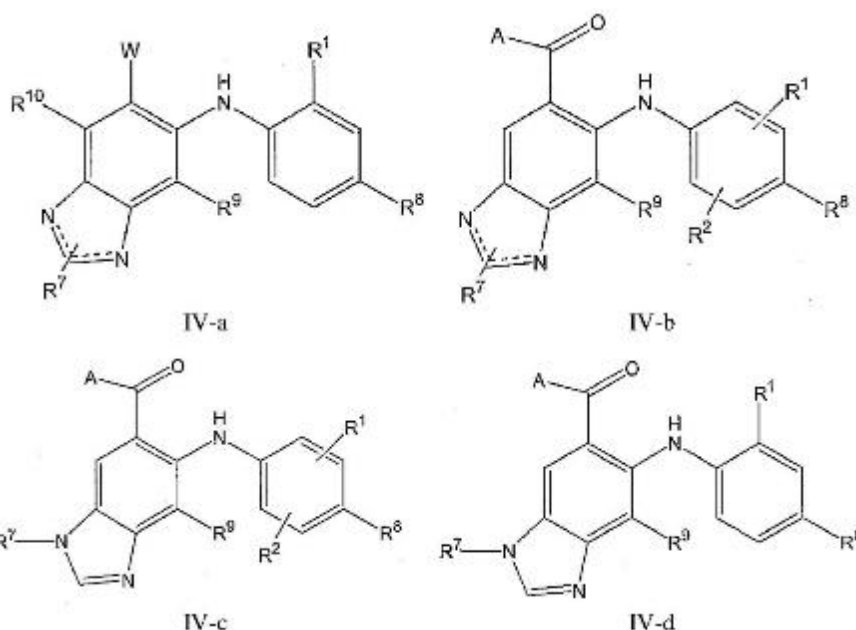
En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (IV),



IV

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se definen en el documento WO 03/077914 A1 para la fórmula I en las páginas 4-9 o cualquiera de las variaciones aplicables descritas en el documento WO 03/077914 A1.

En algunas variaciones, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV-a), (IV-b), (IV-c) o (IV-d):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que las variables son como se definen en el documento WO 03/077914 A1 para las fórmulas II, III, IIIa y IIIb, respectivamente en las páginas 10-13 o cualquiera de las variaciones aplicables descritas en el documento WO 03/077914 A1.

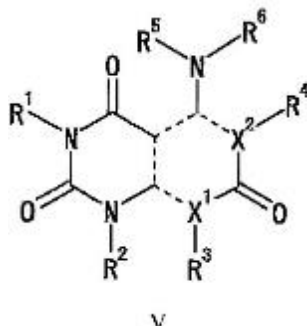
En algunas divulgaciones, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (IV) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- 15 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- 20 [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina;
- 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona;
- 25 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-il]-2-metoxietanona;
- (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- 30 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- 35 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico; y
- (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico;
- 40 o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También abarca cualquiera de las variaciones de fórmula (IV) como se describen en el documento WO 03/077914 A1. Los compuestos de fórmula (IV) o cualquiera de las variaciones de los mismos se pueden sintetizar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO

03/077914 A1.

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (V),



5

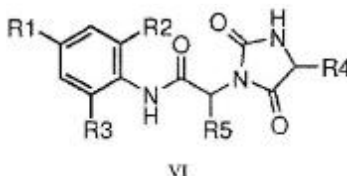
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se definen en el documento WO 2005/121142 A1 para la fórmula (I) en las páginas 6-10 o cualquiera de las variaciones aplicables descritas en el documento WO 2005/121142 A1.

10

También abarca cualquiera de las variaciones de la fórmula (V) como se describen en el documento WO 2005/121142 A1, tal como los compuestos inhibidores de MEK individuales descritos en el documento WO 2005/121142 A1, por ejemplo, los ejemplos 1-1 a 1-343 de la tabla 1, los ejemplos 2-1 y 2-2 de la tabla 2, los ejemplos 3-1 a 3-9 de la tabla 3, los ejemplos 4-1 a 4-148 de la tabla 4. Los compuestos de fórmula (V) o cualquiera de las variaciones de los mismos se pueden sintetizar usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, los procedimientos sintéticos descritos en el documento WO 2005/121142 A1.

15

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (VI),



20

o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

25

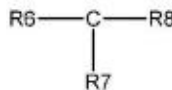
R1 se selecciona del grupo que consiste en bromo, yodo, etinilo, cicloalquilo, alcoxi, azetidino, acetilo, heterociclilo, ciano, alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada;

R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y alquilo;

30

R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y flúor;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido;



R5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y

35

en la que R6 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R7 y R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

40

o R6 y R7 pueden formar juntos un grupo cicloalquilo y R8 es hidrógeno.

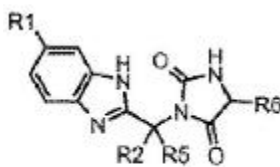
En algunas variaciones, el compuesto inhibidor de MEK es de fórmula (VI), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables son como se definen en el documento WO 2007/096259 A1 para la fórmula (I) o cualquiera de las variaciones aplicables descritas en las páginas 4-10 del documento WO 2007/096259 A1. Otros inhibidores de MEK abarcados son los compuestos descritos en los ejemplos 1-182 del documento WO 2007/096259 A1.

45

En algunas divulgaciones, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (VI) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (2*S*,3*S*)-*N*-(4-Bromo-fenil)-2-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 (2*S*,3*S*)-*N*-(4-Yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 10 (2*S*,3*S*)-*N*-(4-Etinil-2-fluoro-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 (2*R*,3*S*)-*N*-(4-Etinil-2-fluoro-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 15 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-*N*-(4-yodo-2-metil-fenil)-3-fenil-butiramida;
 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-((*R*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-
 20 butiramida;
 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-((*S*)-2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-
 butiramida;
 25 (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-2,5-Dioxo-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-imidazolidin-1-il]-*N*-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-3-fenil-
 butiramida;
 (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-2,5-Dioxo-4-tiofen-3-il-imidazolidin-1-il]-*N*-(4-yodo-fenil)-3-fenil-butiramida;
 30 (*S*)-2-[(*R*)-4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-*N*-(2)-fluoro-4-yodo-fenil)-3-fenil-
 propionamida;
 (*S*)-2-[(*R*)-4-(4-Acetilamino-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-*N*-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-3-fenil-propionamida;
 35 Éster dimetílico del ácido (4-[(*R*)-1-[(1*S*,2*S*)-1-(2-fluoro-4-yodo-fenilcarbamoil)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-
 il]-fenoximetil)-fosfónico;
 (2*S*,3*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-isopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-fenil-butiramida;
 40 (*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-metil-butiramida;
 (*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-*o*-tolil-propionamida;
 (*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-*m*-tolil-propionamida;
 45 (*S*)-*N*-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-2-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-3-*p*-tolil-propionamida; y
 (*S*)-*N*-(4-Ciclopropil-2-fluoro-fenil)-3-(4-fluoro-fenil)-2-[(*R*)-4-[4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil]-2,5-dioxo-
 50 imidazolidin-1-il]-propionamida;
 o a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas divulgaciones, el inhibidor de MEK es un compuesto de fórmula (VII),



VII

- 55 o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
 R1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, etinilo y cicloalquilo;

R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH(R3)(R4);

5 R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

10 R5 es hidrógeno o, junto con R2 y el carbono al que están unidos R2 y R5, forma un cicloalquilo inferior; y

R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 En algunas variaciones, el compuesto inhibidor de MEK es de fórmula (VI), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables son como se definen en el documento WO 2009/021887 A1 para la fórmula (I) o cualquiera de las variaciones aplicables descritas en las páginas 4-5 del documento WO 2009/021887 A1. Otros inhibidores de MEK abarcados son los compuestos descritos en los ejemplos 1-21 del documento WO 2009/021887 A1.

20 En algunas divulgaciones, el compuesto inhibidor de MEK de fórmula (VI) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidin-2,4-diona;

25 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-propil]-imidazolidin-2,4-diona;

30 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1R,2R)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metoxi-propil]-imidazolidin-2,4-diona;

3-[(S)-1-(5-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidin-2,4-diona;

compuesto con ácido trifluoroacético;

35 (R)-3-[(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-imidazolidin-2,4-diona;

40 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-(4-metoxi-fenil)-imidazolidin-2,4-diona;

45 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona;

50 2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida;

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-acetamida;

55 (R)-3-[(1S,2S)-1-(5-Yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-isopropil-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-5-Ciclohexil-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidin-2,4-diona;

60 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-ciclopropil]-imidazolidin-2,4-diona;

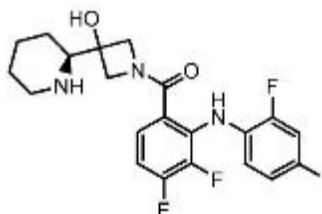
(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona;

(R)-3-[(S)-1-(5-Ciclopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona;

65 (R)-3-[(S)-1-(5-Etil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona; y

(*R*)-3-[(1*S*,2*S*)-1-(5-Etilil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona;
o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 El inhibidor de MEK de la invención es GDC-0973 (Metanona, [3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil][3-hidroxi-3-(2*S*)-2-piperidinil-1-azetidini]-), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



10 GDC-0973

IV. Kits

15 En otro aspecto de la divulgación se proporciona en el presente documento un kit que comprende un antagonista de unión al eje de PD-L1 y/o un inhibidor de MEK para tratar o retrasar la progresión de un cáncer en un individuo o para potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer. En algunas divulgaciones, el kit comprende un antagonista de unión al eje de PD-1 y un prospecto que comprende instrucciones para usar el antagonista de unión al eje de PD-1 en combinación con un inhibidor de MEK para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo o para potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer. En algunas divulgaciones, el kit comprende un inhibidor de MEK y un prospecto que comprende instrucciones para usar el inhibidor de MEK en combinación con un antagonista de unión al eje de PD-1 para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo o para potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer. En algunas divulgaciones, el kit comprende un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK, y un prospecto que comprende instrucciones para usar el antagonista de unión al eje de PD-1 y el inhibidor de MEK para tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo o para potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer. Cualquiera de los antagonistas de unión al eje de PD-1 y/o los inhibidores de MEK descritos en el presente documento se puede incluir en los kits.

30 En algunas divulgaciones, el kit comprende un recipiente que contiene uno o más de los antagonistas de unión al eje de PD-1 e inhibidores de MEK descritos en el presente documento. Los recipientes apropiados incluyen, por ejemplo, frascos, viales (por ejemplo, viales de doble cámara), jeringuillas (tales como jeringuillas de cámara simple o de doble cámara) y tubos de ensayo. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. En algunas divulgaciones, el kit puede comprender una etiqueta (por ejemplo, en o asociada con el recipiente) o un prospecto. La etiqueta o el prospecto pueden indicar que el compuesto contenido en el mismo puede ser útil para o está destinado a tratar o retrasar la progresión del cáncer en un individuo o potenciar la función inmunitaria de un individuo que tiene cáncer. El kit puede comprender además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del consumidor, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

EJEMPLOS

40 La invención se puede entender adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y que no pretenden limitar el alcance.

Ejemplo 1: El tratamiento combinado con un anticuerpo anti-PDL1 y un inhibidor de MEK causa una regresión sostenida del tumor en tumores que progresan con vemurafenib

45 Si bien la inhibición de B-raf (tal como mediante el tratamiento con vemurafenib) es eficaz para provocar una regresión tumoral a corto plazo, con frecuencia se observa resistencia. Este ejemplo describe el hallazgo de que el tratamiento con una combinación de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK induce una regresión sostenida del tumor y un incremento de la supervivencia sin progresión en animales con tumores que progresan con vemurafenib. Además, el tratamiento con una combinación de un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK fue sorprendentemente superior al tratamiento con cualquier agente individualmente.

Materiales y procedimientos

55 Modelo de ratón

Se usó un modelo de melanoma GEM *B-raf*^{V600E};*PTEN*^{fl/fl};*TyCreER*. Los alelos *B-raf*^{V600E} y *TyCreER* fueron como se describen en Dankort, D., *et al.* Nat. Genet. 41(5):544-52 (2009). El alelo condicional *PTEN* fue como se describe en

Lesche, R. *et al.* Genesis 32:148-9 (2002).

Inicio del tumor

5 Los tumores se iniciaron mediante la aplicación de tamoxifeno como se describe en Dankort, D., *et al.* Nat. Genet. 41(5):544-52 (2009). Los animales se incluyeron en el estudio después de que sus tumores alcanzaron un tamaño mayor o igual a 400 mm³.

Tratamientos

10 Antes de comenzar el tratamiento, a cada ratón se le realizó una biopsia de un tumor de melanoma. Después de la biopsia, se permitió que los ratones se recuperaran hasta una semana antes de recibir el tratamiento. Los ratones se asignaron a grupos de tratamiento inicial ($n = 20$) y el tratamiento comenzó el día 0.

15 Para el tratamiento con vemurafenib, los ratones recibieron MCT, 200 μ l PO, qd; o PLX-4032 (vemurafenib), 50 mg/kg PO, BID (el volumen no debe superar los 300 μ l). Cuando los animales de cualquier grupo alcanzaron \sim 2000 mm³, se realizó una segunda biopsia de los tumores. Después del procedimiento de biopsia, los ratones se recuperaron durante hasta una semana antes de recibir un tratamiento terapéutico adicional. Los animales fueron reasignados a los siguientes grupos de tratamiento: GDC-0973 (cobimetinib), 7,5 mg/kg PO, qd (el volumen no debe superar los 300 μ l) + Control de ambrosía (IgG2a), 10 mg/kg IP, tres veces por semana; GDC-0973, 7,5 mg/kg PO, qd (el volumen no debe superar los 300 μ l) + anti-PDL1 (IgG1-WT), 10 mg/kg IP, tres veces por semana; o MCT, 200 μ l, PO, qd + anti-PDL1 (IgG1-WT), 10 mg/kg IP, tres veces por semana. El volumen de dosis IP no superó los 300 μ l.

20 Los ratones se pesaron y los tumores se midieron al menos una vez a la semana hasta la finalización del estudio. Los ratones recibieron tratamiento cada día hasta que se alcanzó un volumen tumoral medio de 2500 mm³. Los ratones fueron sacrificados y los tumores de melanoma se recolectaron para histología y evaluación de los cambios moleculares. Los ratones se sometieron a perfusión bajo anestesia en eutanasia.

25 A lo largo del estudio, los ratones fueron monitorizados por su apariencia clínica (condición corporal, apariencia del pelaje, postura, respiración dificultosa, etc.) al menos 2 veces a la semana, con frecuencia creciente hasta la monitorización diaria dependiendo de la gravedad de los signos clínicos adversos observados. Los animales moribundos fueron sacrificados. Los ratones con una puntuación de condición corporal <2 fueron sacrificados.

Resultados

35 Tras la inducción del tumor, el modelo de melanoma GEM *B-raf*^{V600E};*PTEN*^{fl/fl};*TyCreER* causa tumores que muestran una regresión inicial de tamaño tras el tratamiento con el inhibidor de B-raf vemurafenib. Después de esta regresión inicial, los tumores muestran un nuevo crecimiento constante, modelando de este modo la resistencia a la inhibición de B-raf en los tumores que progresan con vemurafenib.

40 Este modelo se usó para someter a prueba la eficacia de los antagonistas de unión al eje de PD-1 y los inhibidores de MEK como un tratamiento de segunda línea para los tumores que progresan con vemurafenib. Como se muestra en la **FIG. 1**, después del tratamiento de primera línea con vemurafenib, los animales se trataron con un anticuerpo contra PD-L1, un inhibidor de MEK (cobimetinib) o ambos. El tratamiento con anti-PD-L1 solo no mostró ningún efecto sobre el crecimiento del tumor. El tratamiento con cobimetinib causó una regresión inicial del tumor, pero esta respuesta no se sostuvo y se observó un nuevo crecimiento del tumor. Sin embargo, el tratamiento combinado con anti-PD-L1 y cobimetinib causó regresión en todos los tumores, y esta regresión se sostuvo. Además, los niveles intratumorales de GR1 se redujeron significativamente, y se observó una firma de activación de linfocitos T (por ejemplo, incremento de CD8, PRF1 y MHC I). Es importante destacar que el tratamiento con anti-PD-L1 y cobimetinib dio lugar a un incremento de la supervivencia sin progresión (SSP).

50 La **FIG. 2** muestra las respuestas individuales de los animales después del paso de vemurafenib a anti-PD-L1, cobimetinib o tratamiento combinado.

55 Estos resultados demuestran que el tratamiento combinado con un antagonista de unión al eje de PD-1 y un inhibidor de MEK da lugar a una regresión tumoral sostenida y drástica en tumores que progresan con vemurafenib, en comparación con el tratamiento con cada agente solo. Además, estos resultados demuestran la eficacia superior de la inhibición combinada del eje de PD-1/MEK como tratamiento de segunda línea para tumores resistentes a la inhibición de B-raf.

60

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> GENENTECH, INC.
JUNTTILA, Melissa
- 10 <120> MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER USANDO
ANTAGONISTAS DE UNIÓN AL EJE DE PD-1 E INHIBIDORES DE MEK
- 10 <130> 146392027540
- 10 <140> Aún sin asignar
<141> Conjuntamente con la presente
- 15 <150> US 62/024.988
<151> 15/07/2014
- <160> 28
- 20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 25 <220>
<223> Construcción sintética
- 30 <220>
<221> VARIANTE
<222> 6
<223> Xaa = Asp o Gly
- <400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Ser Trp Ile His
35 **1 5 10**
- <210> 2
<211> 18
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Construcción sintética
- 45 <220>
<221> VARIANTE
<222> 4
<223> Xaa = Ser o Leu
- 50 <220>
<221> VARIANTE
<222> 10
<223> Xaa = Thr o Ser
- 55 <400> 2
Ala Trp Ile Xaa Pro Tyr Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15
Lys Gly
- 60 <210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 3
 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
 5 1 5

<210> 4
 <211> 25
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 4
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 5
 <211> 13
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

25 <400> 5
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 1 5 10

<210> 6
 <211> 32
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 6
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

40 <210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 7
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 1 5 10

50 <210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Construcción sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 5
 <223> Xaa = Asp o Val

<220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 6
 <223> Xaa = Val o Ile

<220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 7
 <223> Xaa = Ser o Asn

<220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 9
 <223> Xaa = Ala o Phe

<220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> 10
 <223> Xaa = Val o Leu

<400> 8
Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala
 1 5 10

30 <210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Construcción sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 4
 <223> Xaa = Phe o Thr

<220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 6
 <223> Xaa = Tyr o Ala

<400> 9
Ser Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser
 1 5

50 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> 3
 <223> Xaa = Tyr, Gly, Phe o Ser

ES 2 742 500 T3

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 5 <223> Xaa = Leu, Tyr, Phe o Trp

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 10 <223> Xaa = Tyr, Asn, Ala, Thr, Gly, Phe o Ile

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 15 <223> Xaa = His, Val, Pro, Thr o Ile

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 20 <223> Xaa = Ala, Trp, Arg, Pro o Thr

<400> 10
Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
 1 5

25 <210> 11
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 11
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

35 <210> 12
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 12
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

45 <210> 13
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Construcción sintética

55 <400> 13
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 14
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 10 1 5 10
 <210> 15
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <400> 15
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 30 <400> 16
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
Lys Gly
 <210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 17
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Construcción sintética
 50 <400> 18
Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 55 <210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

5 <400> 19
Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
 1 5

<210> 20
 <211> 118
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

20 <210> 21
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 21
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

30 <210> 22
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 22

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 115 120 125
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

5

<210> 23

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 23
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

10
 <210> 24
 <211> 118
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

20 <400> 24
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 25
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 10 1 5 10
 <210> 26
 <211> 448
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <400> 26
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

ES 2 742 500 T3

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

5 <210> 27
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 27
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

15 <210> 28
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Construcción sintética

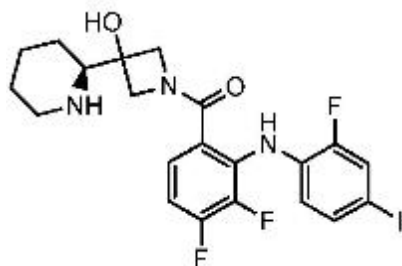
<400> 28

ES 2 742 500 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser
			20						25					30	
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40						45		
Ala	Trp	Ile	Ser	Pro	Tyr	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95
Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105						110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys						
		115						120							

REIVINDICACIONES

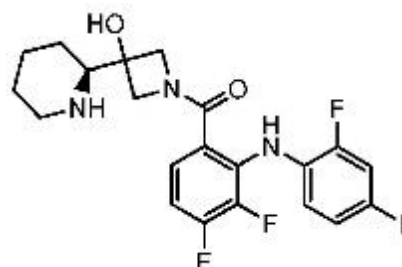
1. Un antagonista de PD-L1 para su uso en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión del melanoma que es resistente a un antagonista de B-raf en un individuo, en el que el antagonista de PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de MEK, en el que el individuo ha sido previamente tratado con el antagonista de B-raf para tratar el melanoma, en el que el antagonista de B-raf es vemurafenib, en el que el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1, y en el que el inhibidor de MEK es



(GDC-0973),

- o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión del melanoma que es resistente a un antagonista de B-raf en un individuo, en el que el inhibidor de MEK se administra en combinación con un antagonista de PD-L1, en el que el individuo ha sido previamente tratado con el antagonista de B-raf para tratar el melanoma, en el que el antagonista de B-raf es vemurafenib, en el que el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1, y en el que el inhibidor de MEK es



(GDC-0973),

- o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el cáncer en el individuo ha progresado dentro de un plazo de 1 mes, 6 meses, 1 año o 5 años después de completar un régimen de tratamiento basado en antagonistas de B-raf.

4. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el melanoma es metastásico.

5. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el antagonista de PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en: YW243.55.S70, atezolizumab, durvalumab, MDX-1105 y avelumab.

6. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el anticuerpo anti-PD-L1 es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂.

7. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de HVR-H1 de SEQ ID NO:15, la secuencia de HVR-H2 de SEQ ID NO:16 y la secuencia de HVR-H3 de SEQ ID NO:3; y una cadena ligera que comprende la secuencia de HVR-L1 de SEQ ID NO:17, la secuencia de HVR-L2 de SEQ ID NO:18 y la secuencia de HVR-L3 de SEQ ID NO:19.

8. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para su uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:28 y una región variable de cadena ligera que comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21.

9. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el inhibidor de MEK se administra de forma continua o intermitente.

5 10. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el inhibidor de MEK se administra antes que el antagonista de PD-L1.

10 11. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el inhibidor de MEK se administra simultáneamente con el antagonista de PD-L1.

12. El antagonista de PD-L1 o el inhibidor de MEK para uso en un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el inhibidor de MEK se administra después del antagonista de PD-L1.

15

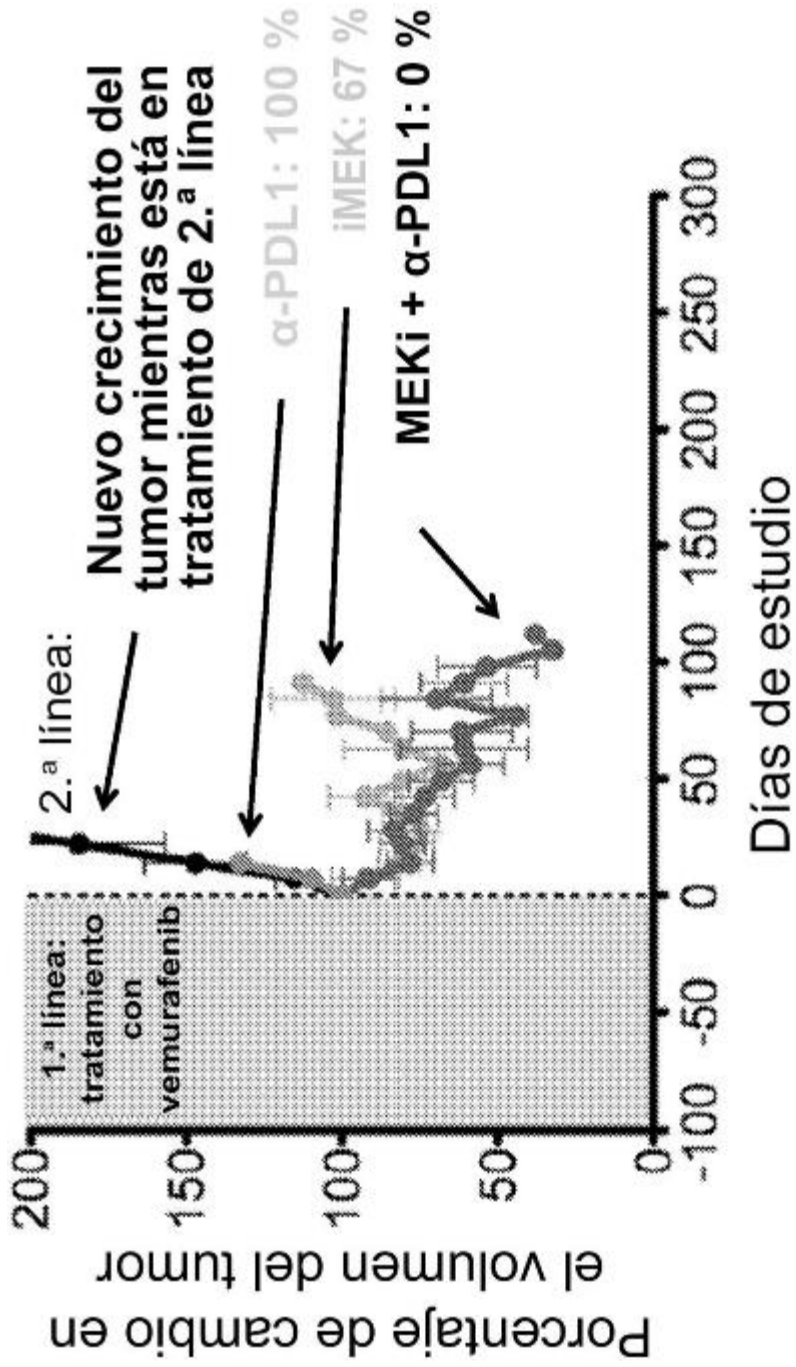


FIG. 1

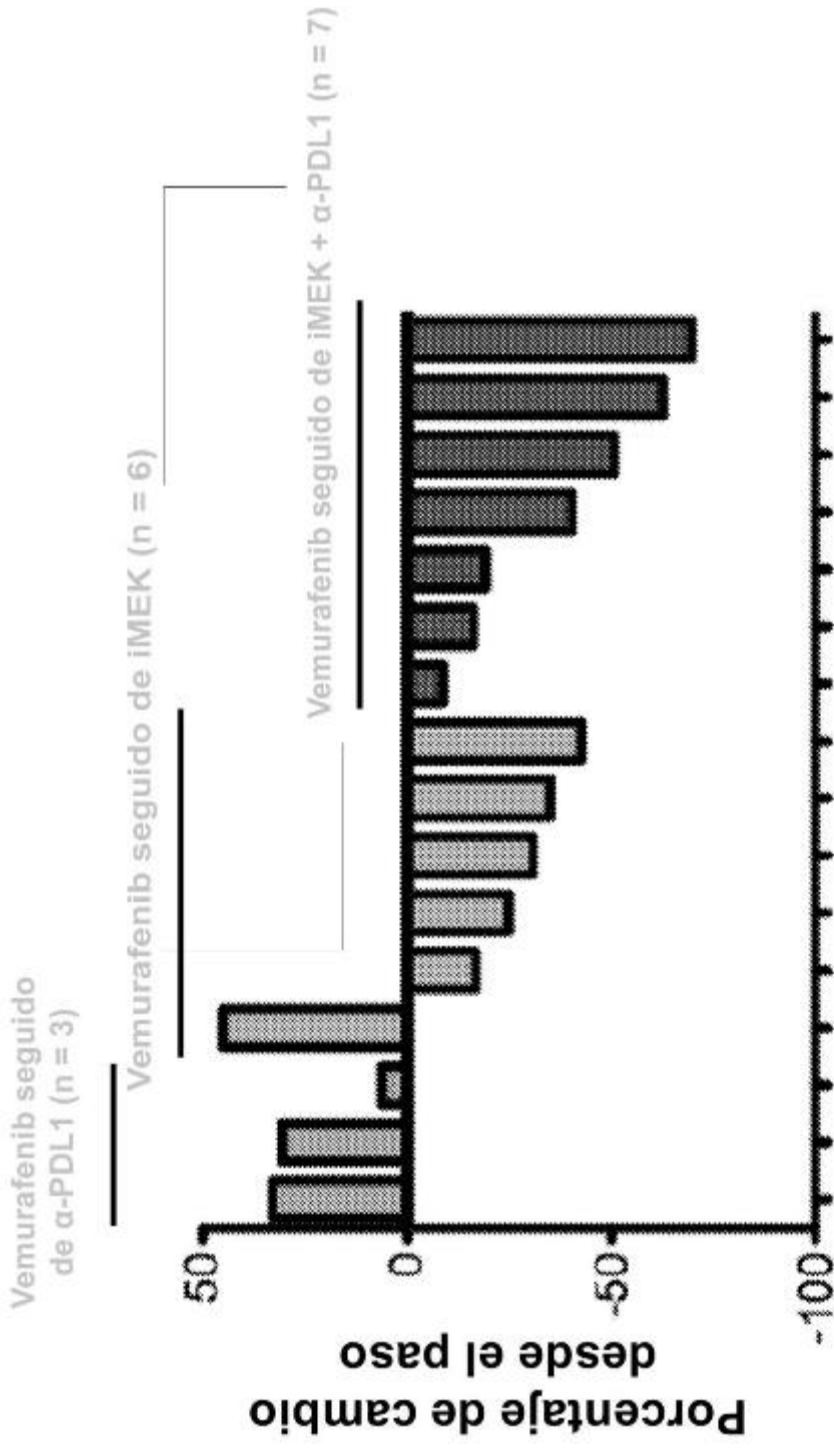


FIG. 2