

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 340**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2011 PCT/US2011/043594**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12009288**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2011 E 11807356 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2593139**

54 Título: **Administración de fármacos activados por hipoxia y agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161470812 P
31.03.2011 US 201161470412 P
12.07.2010 US 363610 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.01.2018

73 Titular/es:

THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
170 Harbor Way, Suite 300
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

HART, CHARLES;
CURD, JOHN;
KROLL, STEWART y
SUN, JESSICA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 649 340 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

Administración de fármacos activados por hipoxia y agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a profármacos activados por hipoxia y agentes antiangiogénicos para su uso en métodos de tratamiento del cáncer y, en general, se refiere a los campos de la medicina, la farmacología y la química médica.

10

Antecedentes de la invención

Los agentes antiangiogénicos se han usado para tratar varios cánceres. La administración de estos agentes a menudo muestra una supervivencia libre de progresión (SLP) alentadora. Sin embargo, los períodos de supervivencia general (SG) para los pacientes con cáncer en dicho tratamiento son a menudo comparables con los períodos de supervivencia observados para los tratamientos que emplean agentes distintos de los agentes antiangiogénicos. Por ejemplo, en el cáncer de mama, la mediana de SLP para una combinación de bevacizumab Avastin® (Roche) y paclitaxel y paclitaxel solo fue, en un estudio, 11,3 y 5,8 meses, respectivamente. Sin embargo, la SG para la combinación de bevacizumab y paclitaxel y paclitaxel solo fue de 24,8 y 26,5 meses, respectivamente.

20

En otro ejemplo, de un estudio de carcinoma metastásico de células renales (CCRm), la mediana de SLP para una combinación de bevacizumab e interferón- α y una combinación de placebo e interferón fue de 10,2 y 5,4 meses, respectivamente. Sin embargo, la SG para la combinación de bevacizumab e interferón y la combinación de placebo e interferón fue de 21 y 23 meses, respectivamente. En un tercer ejemplo, de un estudio de CCR, la mediana de SLP para sunitinib Sutent® (Pfizer) e IFN- α e IFN- α solo fue de 11 y 5 meses, respectivamente. Sin embargo, la SG para la combinación de sunitinib e IFN- α e IFN- α solo fue de 26,4 y 21,8 meses, respectivamente. En otro ejemplo, a partir de un tratamiento con CCR, la mediana de SLP para sorafenib Nexavar® (Bayer) y placebo fue de 24 y 12 semanas, respectivamente. Sin embargo, la SG para sorafenib y placebo fue de 17,8 y 14,3 meses, respectivamente.

30

Los agentes antiangiogénicos evitan o se dirigen a la vascularización de los tejidos tumorales, por lo que se puede predecir que aumentarán la hipoxia tumoral, que está altamente asociada con un mal pronóstico. La hipoxia tumoral ha sido objeto de investigación en terapia contra el cáncer durante muchos años, pero sin éxito, utilizando profármacos activados por hipoxia. Más recientemente, un profármaco activado por hipoxia llamado TH-302 (véanse las Pub. PCT Núm. 2007/002931, 2008/083101 y 2010/048330 y la Solicitud PCT Núm. US2011/042047) ha mostrado una actividad prometedora en los ensayos clínicos de Fase 2, pero hasta la fecha, ningún profármaco activado por hipoxia ha sido aprobado por la FDA.

35

Teóricamente, la eficacia de un profármaco activado por hipoxia podría mejorarse mediante la administración conjunta con un agente antiangiogénico, ya que se podría predecir que el aumento de la hipoxia en el microambiente tumoral debido a la administración del agente antiangiogénico aumentaría la activación del profármaco activado por hipoxia en la zona tumoral hipóxica. Por el contrario, sin embargo, se ha formulado la hipótesis de que el efecto inicial de cierta terapia antiangiogénica es la normalización vascular mediada por el antiangiogénico que actúe primero sobre la vasculatura inmadura, caracterizada por una cobertura deficiente de pericitos. Esto daría como resultado una disminución de la hipoxia y una disminución de la activación de un profármaco activado por hipoxia. Se predice que este efecto inicial será seguido por la inhibición vascular general, lo que conduce a una mayor hipoxia tumoral.

40

Sin embargo, también podría predecirse que la disminución de la vascularización del tumor como resultado de la terapia antiangiogénica disminuiría la entrega del profármaco activado por hipoxia a la zona hipóxica, lo que conduciría a una menor eficacia del profármaco activado por hipoxia. Además, la administración de agentes antiangiogénicos puede aumentar la hipoxia tumoral y conducir a la aparición de fenotipos tumorales sólidos agresivos (para bevacizumab, véase Rapisarda et al. Mol. Cancer Ther. 8:1867-77, 2009; para sorafenib, véase Chang et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 59:561-574, 2007, para sunitinib, véanse Páez-Ribes et al. Cancer Cell 15: 220-231, 2009 y Ebos et al., Cancer Cell 15: 232-239, 2009, para motesanib véase Kruser et al. Clin. Cancer Res. 16:3639-3647, 2010, y para DC₁₀₁, véase Franco et al. Cancer Res. 66:3639-3648, 2006). Estos fenotipos más agresivos también podrían ser resistentes al tratamiento con profármaco activado por hipoxia.

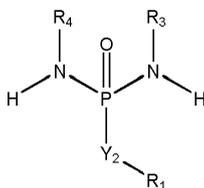
50

Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos mejorados para el cáncer que utilicen agentes antiangiogénicos. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando combinaciones para tratar el cáncer en las que se coadministran un profármaco activado por hipoxia y un agente antiangiogénico.

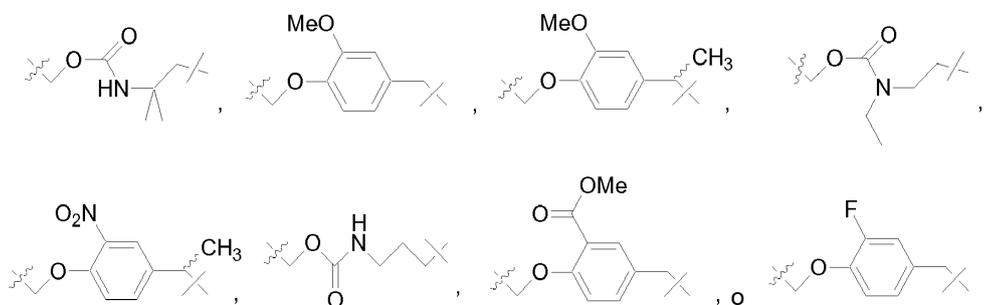
60

Compendio

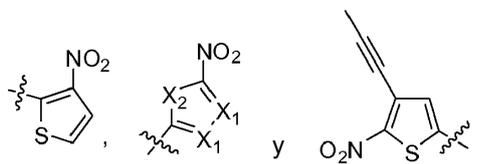
La invención se define en las reivindicaciones. Se proporcionan en la presente memoria combinaciones para tratar el cáncer que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco activado por hipoxia y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiangiogénico. En algunas descripciones, el agente antiangiogénico se administra suficientemente antes de la administración del profármaco activado por hipoxia que la fracción hipóxica del tumor se incrementa en el momento de la administración del profármaco activado por hipoxia. En diversas descripciones, el profármaco activado por hipoxia es un compuesto de fórmula I:



en donde Y₂ es O, S, NR₆, NCOR₆, o NSO₂R₆ en donde R₆ es alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo; R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2-haloalquilo, 2-alquilsulfoniloxialquilo, 2-heteroalquilsulfoniloxialquilo, 2-arilsulfoniloxialquilo y 2-heteroalquilsulfoniloxialquilo; R₁ tiene la fórmula L-Z₃; L es C (Z₁)₂; cada Z₁ independientemente es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, aroilo o heteroarilo; o L es:



Z₃ es un grupo biorreductivo que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en donde cada X₁ es independientemente N o CR₈; X₂ es NR₇, S o O; cada R₇ es independientemente alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y R₈ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CHF₂, CF₃, CO₂H, amino, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, arilo, CON(R₇)₂, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, aroilo o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversas realizaciones de la invención, el compuesto utilizado en esta invención es un compuesto de fórmula I que es TH-281, TH-302 o TH-308 (las estructuras se proporcionan a continuación).

En una descripción, el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, pazopanib, sorafenib y sunitinib. En una descripción, bevacizumab y TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia se administran a un paciente con un cáncer que es resistente a la terapia con bevacizumab solo (es decir, el cáncer ha progresado a pesar de haber sido tratado con bevacizumab). En una descripción, TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia y pazopanib se administran combinados para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de células renales (CCR), sarcoma y cáncer de páncreas, incluyendo, pero sin limitarse a, tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). En una descripción, TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia y sorafenib se administran combinados para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de células hepáticas (CCH) y CCR. En una descripción, el TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia y sunitinib se administran combinados para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en CCR, incluyendo CCR avanzado, cáncer gastrointestinal, que incluye pero sin limitarse a tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de páncreas, incluyendo TNEP.

Estos métodos son útiles para tratar diversos cánceres, incluyendo tumores sólidos. En diversas realizaciones de la descripción, se utiliza un biomarcador de hipoxia para seleccionar pacientes para el tratamiento y/o para identificar

pacientes que están respondiendo a terapia que comprende un profármaco activado por hipoxia y un agente antiangiogénico. Cuando se utilizan para seleccionar pacientes, estos métodos facilitan que el aumento de los niveles de biomarcadores que aumentan con la hipoxia (o la disminución de los niveles de aquellos que disminuyen con la hipoxia) se correlacione con una mayor probabilidad de que el paciente responda favorablemente a la terapia.

5 Cuando se utilizan para controlar el tratamiento, estos métodos facilitan que la disminución de los niveles de biomarcadores asociados con la hipoxia se correlacione con una respuesta favorable a la terapia.

Estos y otros aspectos y realizaciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

10 Descripción detallada

La práctica de la presente invención incluye el uso de técnicas convencionales de biología molecular (que incluyen técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro de los conocimientos de la técnica.

15 Definiciones

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los significados de más abajo. Todas las designaciones numéricas, p.ej., el pH, la temperatura, el tiempo, la concentración y el peso, incluyendo los intervalos, son aproximaciones que típicamente pueden variar (+) o (-) en incrementos de 0,1, 1,0 o 10,0, según corresponda. Se puede entender que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "aproximadamente". Los reactivos descritos en este documento son ilustrativos y los equivalentes de los mismos pueden conocerse en la técnica.

25 La forma singular "un", "uno", "una" y "el" y "la" incluye referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "que comprende" significa que cualquier elemento enumerado está incluido necesariamente y otros elementos pueden estar incluidos opcionalmente. "Que consiste esencialmente en" significa que cualquier elemento recitado se incluye necesariamente, se excluyen los elementos que afectarían materialmente a las características básicas y novedosas de los elementos enumerados, y se pueden incluir opcionalmente otros elementos. "Que consiste en" significa que se excluyen todos los elementos distintos de los enumerados. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos están dentro del alcance de esta invención.

35 Ciertos términos relacionados con la fórmula I se definen a continuación.

"Acilo" se refiere a -CO-alquilo, en donde el alquilo es el definido aquí.

"Aroilo" se refiere a -CO-arilo, donde el arilo es el definido aquí.

40 "Alcoxi" se refiere a -O-alquilo, donde el alquilo es el definido aquí.

"Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un doble enlace, pero no más de tres dobles enlaces. Por ejemplo, alquenilo C₂-C₆ incluye, etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes, que incluyen, por ejemplo, deuterio ("D"), hidroxilo, amino, mono o dialquil(C₁-C₆) amino, halo, alquenil(C₂-C₆)éter, ciano, nitro, etinilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, -COOH, -CONH₂, mono o dialquil((C₁-C₆))carboxamido, -SO₂NH₂, -OSO₂-alquilo C₁-C₆, mono- o di-alquil(C₁-C₆)sulfonamido, arilo, heteroarilo, alquilo o heteroalquilsulfoniloxi, y arilo o heteroarilsulfoniloxi.

50 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. El alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes, que incluyen, por ejemplo, deuterio ("D"), hidroxilo, amino, mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino, halo, alquenil(C₂-C₆)éter, ciano, nitro, etenilo, etinilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, -COOH, -CONH₂, mono- o di-alquil(C₁-C₆)carboxamido, -SO₂NH₂, -OSO₂-alquilo C₁-C₆, mono- o di-alquil(C₁-C₆)sulfonamido, arilo, heteroarilo, alquilsulfoniloxi, heteroalquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi o heteroarilsulfoniloxi.

Según se utiliza en esta descripción, los prefijos (C₁-C_{qq}), C_{1-qq}, y C₁-C_{qq}, en donde qq es un número entero de 2-20, tienen el mismo significado. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆), alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁-C₆ incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, terc-butilo, pentilo y similares. Para cada una de las definiciones (p.ej., alquilo, alquenilo, alcoxi, etc.), cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono de la cadena principal en una porción alquílica, el radical o porción del mismo tendrá seis o menos átomos de carbono en la cadena principal.

"Alquilamino" o mono-alquilamino se refiere a -NH-alquilo, en donde el alquilo es el definido aquí.

"Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un triple enlace, pero no más de dos triples enlaces. Por ejemplo, alquinilo C₂-C₆ incluye, etinilo, propinilo y similares. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes, que incluyen, por ejemplo, deuterio ("D"), hidroxilo, amino, mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino, halo, alquénil(C₂-C₆)éter, ciano, nitro, etenilo, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, -COOH, -CONH₂, mono- o di-alquil(C₁-C₆)carboxamido, -SO₂NH₂, -OSO₂-(C₁-C₆) alquilo, mono- o di-alquil(C₁-C₆)sulfonamido, arilo, heteroarilo, alquilo o heteroalquilsulfonilo, y arilo o heteroarilsulfonilo.

"Arilo" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos anulares que está sustituido independientemente con uno a ocho sustituyentes, preferiblemente uno, dos, tres, cuatro de cinco sustituyentes seleccionados entre deuterio ("D"), alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, COR (donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o -(CR'R'')_n-CONR^xR^y (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). En una descripción, R^x y R^y juntos son cicloalquilo o heterociclilo. Más específicamente, el término arilo incluye, pero sin limitarse a, fenilo, bifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, y las formas sustituidas de los mismos.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico monovalente de tres a siete átomos de carbono anulares. El grupo cicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces y también puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o -C(O)R^z (donde R^z es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxilo, alcoxi o fenilo opcionalmente sustituido). Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilciclohexilo, 4-carboxiciclohexilo, 2-carboxamidociclohexenilo, 2-dimetilaminocarbonil-ciclohexilo y similares.

"Dialquilamino" o di-alquilamino se refiere a -N (alquilo)₂, en donde el alquilo es el definido aquí.

"Heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, -OR^w, -NR^xR^y, y -S(O)_pR^z (donde p es un número entero de 0 a 2), en el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo o aralquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, mono- o di-alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^z es hidrógeno (siempre que n sea 0), alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-metoxietilo, benciloximetilo, 2-cianoetilo y 2-metilsulfonil-etilo. Para cada uno de los anteriores, R^w, R^x, R^y y R^z puede estar sustituido adicionalmente con amino, halo, fluoro, alquilamino, di-alquilamino, OH o alcoxi. Además, el prefijo que indica el número de átomos de carbono (p.ej., C₁-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heteroalquilo excluyendo las porciones ciano, -OR^w, -NR^xR^y, o -S(O)_pR^z. En una descripción, R^x y R^y juntos son cicloalquilo o heterociclilo.

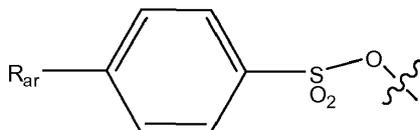
"Heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 átomos anulares que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de N, O o S, siendo los átomos anulares restantes C, en el conocimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno a ocho sustituyentes, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo, -(CR'R'')_n-COOR (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONR^xR^y (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^x y R^y son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo o fenilalquilo). En una descripción, R^x y R^y juntos son cicloalquilo o heterociclilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitarse a, piridilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo o benzotienilo, indazolilo, pirrolopirimidinilo, indolizino, pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, pirrolotriazinilo, pirazolotriazinilo, triazolotriazinilo, pirazolotetrazinilo, hexaaza-indenilo, y heptaaza-indenilo y sus derivados. A menos que se indique lo contrario, la disposición de los heteroátomos dentro del anillo puede ser cualquier disposición permitida por las características de unión de los átomos anulares constitutivo.

"Heterociclilo" o "cicloheteroalquilo" se refiere a un radical cíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el que de uno a cuatro átomos anulares son heteroátomos seleccionados entre O, NR (donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), P(=O)O^w, o S(O)_p (donde p es un número entero de 0 a 2), los átomos anulares restantes son C, en donde uno o dos átomos de C pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo carbonilo. El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, -COR (donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONR^xR^y (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, R^x y R^y son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Más específicamente, el término heterociclilo incluye, pero sin limitarse a, piridilo, tetrahidropirranilo, N-metilpiperidin-3-ilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, 2-pirrolidon-1-ilo, furilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1Δ⁶-tiofiran-4-ilo, tetrahidroimidazo[4,5-c]piridinilo, imidazolinilo, piperazinilo y piperidin-2-solo y sus derivados. El prefijo que indica el número de átomos de carbono (p. ej., C₃-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo cicloheteroalquilo o heterociclilo, excluyendo el número de heteroátomos.

"Heteroacilo" se refiere a -CO-heteroalquilo, en donde heteroalquilo es el definido aquí.

"Heteroarilo" se refiere a -CO-heteroarilo, donde heteroarilo es el definido aquí.

"R_{sul} sulfonilo" se refiere a R_{sul}-S(=O)₂-O- e incluye alquilsulfonilo, heteroalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo en donde R_{sul} es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo respectivamente, y en donde alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son los definidos aquí. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen Me-S(=O)₂-O-, Et-S(=O)₂-O-, CF₃-S(=O)₂-O- y similares, y los ejemplos de arilsulfonilo incluyen:



donde R_{ar} es H, metilo o bromo.

"Sustituyentes" se refiere a, junto con los sustituyentes particularmente descritos en la definición de cada uno de los grupos anteriores, los seleccionados entre: deuterio, -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR''S(O)₂R'', -CN, -NO₂, -R', -N₃, perfluoro(C₁-C₄)alcoxi y perfluoro(C₁-C₄)alquilo, en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el radical; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo no sustituido y heteroarilo, (arilo no sustituido)-alquilo C₁-C₄, y arilo no sustituido-alquilo C₁-C₄, arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo C₁-C₈ no sustituidos, alcoxi C₁-C₈ o tioalcoxi C₁-C₈ o grupos arilo no sustituido-alquilo C₁-C₄. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, se pretende que -NR'R'' incluya 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo anular mediante un anclaje de alqueno de 1-4 átomos de carbono. Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -T²-C(O)-(CH₂)_q-U³-, en donde T² y T³ son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede opcionalmente reemplazarse por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -(CH₂)_s-X⁵-(CH₂)_t-, en donde s y t son independientemente enteros de 0 a 3, y X⁵ es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido.

Ciertos compuestos utilizados en la presente descripción poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (p.ej., enantiómeros separados) estén abarcados dentro del alcance de la presente descripción. Los compuestos de la presente descripción también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en

uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, y sin limitación, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente descripción, sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente descripción.

5 Otros términos relacionados con esta invención se definen a continuación.

"Administrar" o "administrar" un medicamento a un paciente (y equivalentes gramaticales de esta frase) se refieren a la administración directa, que puede ser la administración a un paciente por parte de un profesional médico o puede ser una autoadministración y/o administración indirecta, que puede ser el acto de prescribir un fármaco. Por ejemplo, un médico que instruye a un paciente a autoadministrarse un fármaco y/o proporciona a un paciente una receta para un fármaco está administrando el fármaco al paciente.

15 "Angiogénesis" se refiere al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de vasos sanguíneos existentes.

"Agente antiangiogénico" se refiere a un fármaco o un agente que puede inhibir la angiogénesis e incluye, sin limitación, un anticuerpo anti-VEGF, una trampa de VEGF, un anticuerpo anti-VEGFR, un inhibidor de VEGFR, o un equivalente biológico de cada uno de ellos; talidomida o un derivado de talidomida; un inhibidor D114-Notch; un agente disruptor vascular anti-tubulina (VDA); un inhibidor de angiopoyetina-Tie2; un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS); un dendrímero de aminoácido catiónico; rapamicina (sirolimus) o un derivado de rapamicina (que incluye pero sin limitarse a everolimus y temsirolimus); una heparina de bajo peso molecular; un péptido SPARC (osteonectina); bevacizumab, ranibizumab Lucentis® (Roche), ramucirumab (Lilly), aflibercept Zaltrap®, trampa de VEGF (Regeneron), interleuquina 17 (IL-17), o un equivalente biológico de cada uno de ellos; DC₁₀₁; sunitinib; sorafenib; pazopanib Votrient® (GSK); AMG706 Motesanib® (Amgen); cediranib Recentin® (AstraZeneca); vandetanib Caprelsa® (AstraZeneca); BIBF 1120 Vargatef® (Boehringer-Ingelheim); BMS-582664 (BMS) Brivanib®; XL-184 Carbozantinib® (Exelixis); AG-013736 Axitinib (Pfizer); AV-951 Tivozanib (Aveo, Astellas); lenalidomida Revlimid® (Celgene); Ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA); nadroparina, 2,5-dimetil-celecoxib; ciclofosfamida; antagonista de Ca⁺⁺/calmodulina ácido 4-{3,5-bis-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-4,5-dihidro-pirazol-1-il}-benzoico (HBC); y tasquinimod (quinolin-3-carboxamida). Además, los agentes quimioterapéuticos convencionales tales como docetaxel, irinotecán, toptotecán y temozolomida dosificados de una manera denominada "dosificación metronómica" (más frecuente que la administración convencional de dosis más bajas que los niveles de dosis convencionales) son agentes antiangiogénicos (véanse Wu et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 3 de febrero. [Epub pendiente de impresión]; Takano et al. J Neurooncol. 2010 Sep;99: 177-185, 2010; Merritt et al. Cancer Biol Ther. 8:1596-1603, 2009; Sarmiento et al. Onkologie 31: 161-162, 2008; Kim et al. Oncol Rep. 16:33-39, 2006; y Gille et al. J Dtsch Dermatol Ges. 3:26-32, 2005).

"Equivalente biológico", en referencia a un anticuerpo o un fragmento del mismo, se refiere a proteínas o péptidos que se unen al mismo epítipo, como el anticuerpo o fragmento de referencia.

40 "Cáncer" se refiere a tumores sólidos malignos de crecimiento potencialmente ilimitado, así como a varios cánceres hematológicos que pueden originarse a partir de células madre cancerosas en la médula ósea hipóxica, que pueden expandirse localmente por invasión y de forma sistémica por metástasis. Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la glándula suprarrenal, hueso, cerebro, mama, bronquios, colon y/o recto, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, cabeza y cuello, riñones, laringe, hígado, pulmón, tejido neural, páncreas, próstata, paratiroides, piel, estómago y tiroides. Otros ejemplos de cánceres incluyen, adenocarcinoma, adenoma, carcinoma de células basales, displasia cervical y carcinoma in situ, sarcoma de Ewing, carcinomas epidermoides, tumor de células gigantes, glioblastoma multiforme, tumor de células pilosas, ganglioneuroma intestinal, tumor hiperplásico del nervio corneal, carcinoma de células de los islotes, Sarcoma de Kaposi, leiomioma, leucemias, linfomas, carcinoide maligno, melanomas malignos, hipercalcemia maligna, tumor del habitus marfanoide, carcinoma medular, carcinoma metastásico de la piel, neuroma de la mucosa, síndrome mielodisplásico, mieloma, micosis fungoide, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma osteogénico y otros sarcomas, tumor de ovario, feocromocitoma, policitemia vera, tumor cerebral primario, tumor de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células escamosas de tipo ulcerado y papilar, seminoma, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor de células renales o carcinoma de células renales, sarcoma de células veticulum, y tumor de Wilm. Los ejemplos de cánceres también incluyen astrocitoma, un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un glioma o glioblastoma, carcinoma de células renales (CCR), carcinoma hepatocelular (CCH) y un cáncer neuroendocrino pancreático.

60 "Terapia combinada" o "tratamiento combinado" se refiere al uso de dos o más fármacos en terapia, es decir, el uso de un profármaco activado por hipoxia como se describe en la presente memoria junto con uno o más fármacos antiangiogénicos utilizados para tratar el cáncer es una terapia combinada. La administración "combinada" se refiere a la administración de dos agentes (p.ej., un profármaco activado por hipoxia y un agente antiangiogénico para tratar el cáncer) de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. Por lo tanto, la administración combinada no requiere que se use una sola composición farmacéutica, la misma forma de dosificación, o incluso la misma vía de administración para la administración de ambos agentes o

que los dos agentes se administren exactamente al mismo tiempo. Por ejemplo, y sin limitación, se contempla que un agente antiangiogénico se pueda administrar con un profármaco activado por hipoxia de acuerdo con la presente invención en la terapia combinada.

5 "Enfermedad hiperproliferativa" se refiere a una enfermedad caracterizada por hiperproliferación celular (p.ej., un incremento anómalo de la tasa o cantidad de proliferación celular). Un cáncer es una enfermedad hiperproliferativa. Entre los ejemplos de enfermedades hiperproliferativas distintas de los tumores sólidos se incluyen angiitis y granulomatosis alérgica (enfermedad de Churg-Strauss), asbestosis, asma, gastritis atrófica, hiperplasia prostática benigna, penfigoide bulloso, enfermedad celíaca, bronquitis crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, sinusitis crónica, enfermedad de Crohn, neuropatías desmielinizantes, dermatomiositis, eczema incluyendo dermatitis atópica, enfermedades del tubo de Eustache, arteritis de células gigantes, rechazo de injertos, neumonitis por hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad (púrpura de Henoch-Schonlein), dermatitis irritativa, anemia hemolítica inflamatoria, neutropenia inflamatoria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, pólipos nasales, enfermedades del conducto nasolagrimal, vasculitis neoplásica, pancreatitis, pénfigo vulgar, glomerulonefritis primaria, psoriasis, enfermedad periodontal, nefropatía poliústica, poliarteritis nodosa, síndrome de superposición de la poliarteritis, colangitis esclerosante primaria, artritis reumatoide, enfermedad del suero, adherencias quirúrgicas, estenosis o restenosis, escleritis, esclerodermia, estenosis de conductos biliares, estenosis (de duodeno, intestino delgado y colon), silicosis y otras formas de neumoconiosis, diabetes tipo I, ulcerativa colitis, proctitis ulcerativa, vasculitis asociada a trastornos del tejido conjuntivo, vasculitis asociada a deficiencias congénitas del sistema del complemento, vasculitis del sistema nervioso central y granulomatosis de Wegener.

El "profármaco activado por hipoxia" se refiere a un fármaco que es menos activo o inactivo bajo normoxia que bajo hipoxia o anoxia. Los profármacos activados por hipoxia incluyen fármacos que son activados por una variedad de agentes reductores y enzimas reductoras, que incluyen, sin limitación, enzimas que transfieren un solo electrón (tales como las reductasas del citocromo P450) y dos enzimas que transfieren electrones (o transfieren hidruro) (véanse las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 2005/0256191, 2007/0032455 y 2009/0136521 y Pub. PCT Núm. 2000/064864, 2004/087075 y 2007/002931). Los profármacos activados por hipoxia descritos en la presente memoria son compuestos de fórmula I, que incluyen pero no se limitan a compuestos en los que Z₃, como se define por esa fórmula, es un radical 2-nitroimidazol. Los ejemplos de profármacos activados por hipoxia concretos útiles en los métodos de la descripción incluyen, sin limitación, TH-281, TH-302 y TH-308. Los métodos para sintetizar, formular y usar TH-302 y otros compuestos de fórmula I se describen en PCT Pub. Núm. 2007/002931, 2008/083101 y 2010/048330 y PCT App. Núm. US2011/042047.

35 "Fracción hipóxica" se refiere a la proporción en un tumor, un segmento tumoral u otro cáncer, de células que contienen una presión parcial de oxígeno (pO₂) de menos de o igual a 10 mm Hg sobre el número total de células en el tumor, segmento tumoral o cáncer. La fracción hipóxica puede expresarse en porcentaje multiplicando la fracción hipóxica por 100. "Incremento de la fracción hipóxica" se refiere, por ejemplo, a un incremento de al menos 2%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 8%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25% de la fracción hipóxica. Alternativamente, la fracción hipóxica y el incremento de la fracción hipóxica se pueden determinar mediante correlación con un nivel de un marcador hipóxico. En esta realización, no se determina el número o porcentaje de células hipóxicas en un tumor, segmento tumoral u otro cáncer; más bien, el nivel de dicho marcador hipóxico se utiliza para asignar una fracción hipóxica correspondiente a ello.

45 "Paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos, particularmente a humanos, pero también incluye animales de interés veterinario y de investigación, como simios, ganado, caballos, perros, gatos y roedores que padecen cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa.

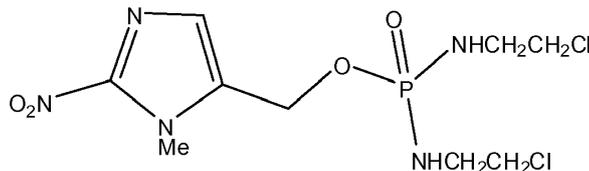
50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica que incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad alcalina, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocioruro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales adecuadas incluyen las descritas por Stahl y Wermuth (Eds.), en Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

55 QnD o qnd se refiere a la administración de medicamentos una vez cada n días. Por ejemplo, QD (o qd) se refiere a una dosis diaria o una vez al día, Q2D (o q2d) se refiere a una dosificación una vez cada dos días, Q7D se refiere a una dosificación una vez cada 7 días o una vez a la semana, Q5D se refiere a la dosificación una vez cada 5 días.

60 La "reducción" de un síntoma o de varios síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) se refiere a la disminución de la gravedad o la frecuencia del síntoma o los síntomas, o la eliminación de los síntomas.

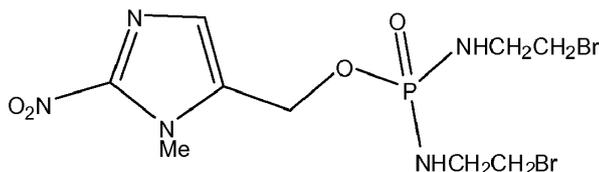
"Recurrente o refractario" se refiere a un tipo de cáncer que es resistente al tratamiento con un agente, tal como un agente antiangiogénico, o responde al tratamiento con un agente, pero reaparece con o sin resistencia a ese agente.

TH-281 se refiere al compuesto de fórmula:



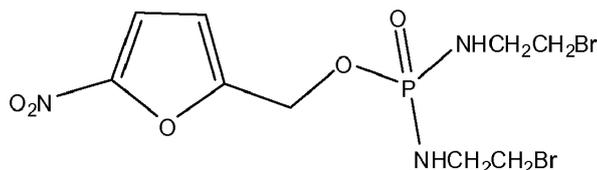
5 e incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

TH-302 se refiere al compuesto de fórmula:



10 e incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

TH-308 se refiere al compuesto de fórmula:



15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o un agente se refiere a una cantidad del fármaco o el agente que, cuando se administra a un paciente con cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa, tendrá el efecto terapéutico pretendido, por ejemplo, alivio, mejora, paliación o eliminación de una o más manifestaciones de cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa en el paciente. No se produce necesariamente un efecto terapéutico con la administración de una dosis, y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede administrar en una o más administraciones.

20 "Tratar" o "tratamiento de" una afección o paciente se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, el alivio o la mejora de uno o más síntomas de cáncer que incluyen la supervivencia condicional y la reducción de la carga o el volumen tumoral; disminución de la extensión de la enfermedad; retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad; mejora, paliación o estabilización del estado de la enfermedad; u otros resultados beneficiosos.

30 **Métodos de tratamiento**

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco activado por hipoxia y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiangiogénico a un paciente que necesita dicho tratamiento, tratando de este modo el cáncer. En una descripción, la terapia combinada se administra a un paciente que se ha tratado previamente con un agente antiangiogénico, pero el cáncer está progresando a pesar de la terapia, o la terapia se ha interrumpido debido a la progresión del cáncer. En algunas descripciones, la administración del agente antiangiogénico utilizado en la terapia combinada se inicia desde al menos 24 horas hasta al menos 7 días antes de la administración del profármaco activado por hipoxia. En algunas descripciones, intervienen períodos incluso más largos entre la iniciación del agente antiangiogénico y la primera administración del profármaco activado por hipoxia, que incluye dos semanas, un mes, seis semanas o más. Después de la primera administración del profármaco activado por hipoxia, el agente antiangiogénico y el profármaco activado por hipoxia pueden administrarse con un intervalo de tiempo más corto o incluso sin intervención, es decir, ambos pueden administrarse el mismo día.

45 En una descripción, el profármaco activado por hipoxia se selecciona del grupo que consiste en TH-281, TH-302 y TH-308. En la presente invención, el profármaco activado por hipoxia administrado es TH-302. En varias descripciones, el TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia se administran una vez al día, una vez cada 3 días,

una vez por semana o una vez cada 3 semanas. En una descripción, el TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia se administran por vía parenteral.

5 En una realización, el profármaco activado por hipoxia es TH-302, que se administra en una dosis diaria de aproximadamente 120 mg/m² a aproximadamente 460 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis diaria de TH-302 se administra en una sola dosis durante 5 días consecutivos, seguido de 2 días sin administración de TH-302, es decir, un ciclo de terapia de una semana. Tal ciclo de terapia de 1 semana puede repetirse durante 1-3 ciclos adicionales, seguidos por 1-3 semanas de ausencia de administración del fármaco, y este régimen de tratamiento puede repetirse una o múltiples veces. Cuanto menos frecuente sea la administración, mayores serán las dosis diarias del profármaco activado por hipoxia administrado. En una descripción, el TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia se administra una vez a la semana. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de TH-302 es una dosis semanal de aproximadamente 480 mg/m² - aproximadamente 670 mg/m², es decir, 575 mg/m². En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de TH-302 es una dosis semanal de aproximadamente 240 mg/m² administrado durante tres semanas de un ciclo de 4 semanas. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de TH-302 es una dosis diaria de aproximadamente 240 mg/m² a aproximadamente 480 mg/m² administrada los días 1 y 8 de un ciclo de 3 semanas.

20 En diversas realizaciones de los métodos de la descripción, el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab (Avastin); pazopanib (Votrient); sorafenib (Nexavar); y sunitinib (Sutent). En diversas realizaciones, el cáncer es un cáncer del cerebro, tracto gastrointestinal, riñón, hígado o páncreas. En diversas realizaciones, el cáncer es un astrocitoma, un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un glioma o glioblastoma, un carcinoma de células renales (CCR), un carcinoma hepatocelular (CCH) o un cáncer neuroendocrino pancreático.

25 De acuerdo con algunas realizaciones de los métodos de la descripción, cuando a un paciente se le administra por primera vez un profármaco activado por hipoxia combinado con un agente antiangiogénico, el agente antiangiogénico se administra primero, y el profármaco activado por hipoxia no se administra hasta que el agente antiangiogénico haya tenido tiempo para ejercer su efecto antivasculador y de aumento de la hipoxia (aumento de la fracción hipóxica) en el tumor. En algunas descripciones, el agente antiangiogénico se administrará una semana antes de que se administre el profármaco activado por hipoxia, tal como TH-302. En otras descripciones, el agente antiangiogénico se administra al menos un día antes, 3 días antes, 5 días antes o 42 días antes de que se administre un profármaco activado por hipoxia tal como TH-302. Típicamente, habrá administraciones adicionales del profármaco activado por hipoxia y el agente antiangiogénico, y para estas administraciones posteriores de los dos fármacos (cada "ciclo" de terapia), la demora entre la administración del agente antiangiogénico y la siguiente administración del profármaco activado por hipoxia, no es crítica, debido a que el agente antiangiogénico ya ha aumentado la hipoxia en el tumor. En una descripción, TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia se administra al menos 2 horas antes que el otro agente en estos segundos y siguientes ciclos de terapia de acuerdo con los métodos de la descripción. Véase la Pub. PCT Núm. 2010/048330. En otras realizaciones de los métodos de la descripción, la primera o primeras administraciones (y/o una o más posteriores) del profármaco activado por hipoxia se producen el mismo día que la administración del agente antiangiogénico.

40 En una descripción, el cáncer del paciente tratado es un cáncer metastásico o un cáncer refractario y/o recurrente que es refractario al tratamiento de primera, segunda o tercera línea. En otra descripción, el tratamiento es un tratamiento de primera, segunda o tercera línea. Según se utiliza en la presente memoria, la frase "primera línea" o "segunda línea" o "tercera línea" se refiere al orden de tratamiento recibido por un paciente. Los regímenes de tratamiento de primera línea son los primeros tratamientos administrados, mientras que los tratamientos de segunda o tercera línea se administran después de la terapia de primera línea o después del tratamiento de segunda línea, respectivamente. Por lo tanto, el tratamiento de primera línea es el primer tratamiento para una enfermedad o afección. En pacientes con cáncer, el tratamiento primario puede ser cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estas terapias. El tratamiento de primera línea también es referido por los expertos en la técnica como terapia primaria o tratamiento primario. Típicamente, a un paciente se le administra un régimen de quimioterapia posterior porque el paciente no mostró una respuesta clínica positiva o solo mostró una respuesta subclínica a la terapia de primera línea, o el tratamiento de primera línea se detuvo.

55 Se apreciará, a la vista de esta descripción, que los resultados de tratamiento mejorados conseguidos mediante la práctica de ciertos métodos de la invención derivan del cáncer que tiene un incremento de la fracción hipóxica en el momento de la primera administración del profármaco activado por hipoxia, que resulta de la inicial administración del agente antiangiogénico, en comparación con la fracción hipóxica del mismo cáncer en el caso en que el profármaco activado por hipoxia se administre primero o se administre antes de que los efectos antivasculares del agente antiangiogénico se hayan manifestado en el tumor.

60 En otro aspecto, los métodos de tratamiento de la presente descripción se utilizan para tratar enfermedades hiperproliferativas distintas del cáncer.

Los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas de profármacos activados por hipoxia y otros métodos para tratar el cáncer mediante la administración de diversos profármacos de fórmula I activados por hipoxia son descritos por Duan y col., J. Med. Chem. 2008,51, 2412-2420 y en las Pub. PCT Núm. 2007/002931, 2008/083101 y 2010/048330. Otros métodos para tratar cánceres, que pueden usarse combinados con los compuestos de la presente invención, son conocidos por un experto en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las descripciones de productos que se encuentran en la edición de 2010 o más actual de Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, NJ; Goodman y Gilman's The pharmacological basis of therapeutics., Eds. Hardman y otros, McGraw-Hill. Nueva York. (EE.UU.) 2011, 12ª Ed., y en publicaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y en las Pautas de NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Dichos métodos pueden ser modificados apropiadamente por un experto en la técnica, a la vista de esta descripción, para practicar el tratamiento de la presente invención.

En una realización, el TH-302 se proporciona en viales de 100 mg, se liofiliza y se disuelve en D5W y se administra por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 - 60 minutos mediante una bomba de infusión. El volumen de infusión depende de la dosis total administrada (en mg) durante la infusión. Si se infunden menos de aproximadamente 1000 mg, se utilizan aproximadamente 500 cc de D5W para su infusión. Si la dosis total es mayor de aproximadamente 1000, se utilizan aproximadamente 1000 cc de D5W para su infusión.

Los compuestos de la invención se describen ahora en el contexto de terapias combinadas que incluyen agentes antiangiogénicos concretos.

Tratamiento combinado con Bevacizumab

En una descripción, el profármaco activado por hipoxia es TH-302, que se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 30 - aproximadamente 60 minutos en dosis de aproximadamente 240 mg/m² a aproximadamente 480 mg/m² administrado en el programa semanal Q2 (una vez cada 2 semanas) después de la cirugía, para un cáncer cerebral, y el agente antiangiogénico es bevacizumab, que se administra en la dosis convencional de 10 mg/kg IV una vez cada 2 semanas. Esta descripción es particularmente útil en el tratamiento del glioblastoma, incluido el glioblastoma recurrente, incluyendo el glioblastoma recurrente que se ha tratado previamente con bevacizumab u otro agente antiangiogénico. Otros cánceres contemplados para ser tratados incluyen cáncer colorrectal metastásico, donde las dosis convencionales de bevacizumab son 5 mg/kg o 10 mg/kg cada 2 semanas combinado con tratamiento basado en 5-FU intravenoso; cáncer de pulmón, que incluye, entre otros, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso; donde la dosis convencional es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas combinado con carboplatino y paclitaxel; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico, donde la dosis convencional es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas combinado con paclitaxel; y carcinoma de células renales, que incluye, pero sin limitarse a, carcinoma de células renales metastásico. En cada uno de estos casos, el cáncer puede incluir un cáncer que ha reaparecido o progresado después de la terapia previa con bevacizumab u otro agente antiangiogénico. Opcionalmente, el estado de hipoxia se puede verificar utilizando aproximadamente 500 mg/m² de hidrocloreuro de pimonidazol (hipoxiprobe-1) administrado IV.

Tratamiento combinado con Pazopanib

En una realización, el profármaco activado por hipoxia TH-302 se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos en dosis de aproximadamente 240 mg/m², aproximadamente 340 mg/m², aproximadamente 480 mg/m², o aproximadamente 575 mg/m² administrado una vez a la semana o con una semana de descanso seguido de 3 semanas de tratamiento o 3 semanas seguido de 1 semana de descanso, y el agente antiangiogénico es pazopanib, que se administra a la dosis de monoterapia total de 800 mg (por vía oral) p.o. una vez al día. Por lo tanto, en una realización de la invención, en primer lugar se administra el pazopanib, y después de una semana de terapia, el profármaco activado por hipoxia, tal como TH-302, se administra en primer lugar una semana después en un programa semanal o tres de cuatro semanas. En otra realización de la invención, el pazopanib y el TH-302 se administran en primer lugar juntos, administrándose la terapia TH-302 en un programa semanal o de tres semanas. Otras dosis adecuadas de pazopanib en este programa incluyen 400 mg una vez al día y 200 mg una vez al día. Este régimen de tratamiento puede administrarse de acuerdo con la invención a pacientes con carcinoma de células renales (CCR), sarcoma, cáncer de páncreas, incluyendo, pero sin limitación, tumores neuroendocrinos pancreáticos u otros cánceres de tumores sólidos.

Tratamiento combinado con Sorafenib

En una realización, el profármaco activado por hipoxia TH-302, se administra los días 8, 15 y 22, de ciclos de 28 días, y el agente antiangiogénico es sorafenib, que se administra por vía oral sin alimentos los días 1-28 de esos ciclos. En esta realización, se pueden tratar cánceres de tumores sólidos avanzados, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células hepáticas (CCH) y CCR. Sorafenib se dosifica a, por ejemplo, 200 mg p.o. dos veces al día (dos veces al día, 400 mg de dosis diaria total en dos dosis diarias) los días 1-28, y TH-302 puede dosificarse a aproximadamente 240 mg/m² IV (p.ej., en una infusión de 30 - 60 minutos) los días 8, 15 y 22, en ciclos de 28 días.

Otras dosis adecuadas de sorafenib en este programa incluyen 400 mg p.o. dos veces al día, 400 mg p.o. una vez al día (QD) y 400 mg p.o. una vez cada dos días. La dosis de sorafenib puede reducirse a 400 mg una vez al día o una vez cada dos días para controlar la toxicidad relacionada con el tratamiento. Otras dosis adecuadas de TH-302 en este programa incluyen aproximadamente 180, aproximadamente 340 y aproximadamente 480 mg/m² IV.

5

Tratamiento combinado con Sunitinib

En una realización, el profármaco activado por hipoxia TH-302, se administra los días 8, 15 y 22, de 42 ciclos diurnos, y el agente antiangiogénico es sunitinib, que se administra 50 mg PO, diariamente, en los días 1 a 28 y 2 semanas libres en el mismo ciclo de 42 días. TH-302 puede dosificarse a aproximadamente 240 mg/m² IV (p.ej., en una infusión de 30 - 60 minutos) los días 8, 15 y 22, ciclos cada 42 días. Otras dosis adecuadas de TH-302 en este programa incluyen aproximadamente 120, aproximadamente 180, aproximadamente 340 y aproximadamente 480 mg/m² IV. En diversas realizaciones, esta terapia combinada de la invención se administra a un paciente seleccionado del grupo que consiste en CCR, que incluye cáncer de intestino delgado, cáncer gastrointestinal, que incluye pero sin limitarse a tumor de estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de páncreas, incluyendo tumor neuroendocrino pancreático .

10

15

En una realización, el agente antiangiogénico es una sal de sunitinib farmacéuticamente aceptable. En una realización, el sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día (QD). En una realización, la administración de sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se inicia al menos aproximadamente 7 días antes de administrar TH-302. En una realización, el sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra durante aproximadamente 1 semana a aproximadamente 6 semanas antes de administrar el profármaco activado por hipoxia. En una realización, el sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra durante aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 1 año. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una dosis diaria de aproximadamente 50 mg. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una cantidad seleccionada del grupo de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 37,5 mg, aproximadamente 62,5 mg, o aproximadamente 75 mg. En una realización, el sunitinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.

20

25

30

Marcadores hipóxicos

En diversas realizaciones de la descripción, se usa un marcador de hipoxia (también denominado aquí "biomarcador") para seleccionar pacientes para el tratamiento y/o para identificar pacientes que responden (o no responden) a la terapia. Los marcadores de hipoxia se han desarrollado en el curso de estudios que demuestran que la hipoxia promueve fenotipos de tumores sólidos más agresivos y se asocia con la resistencia a la radiación y muchas quimioterapias, así como a la probabilidad de invasión tumoral y una escasa supervivencia del paciente. En particular, células a pO₂ < 10 mm Hg resisten el efecto ionizante de la radioterapia y el efecto citotóxico de la quimioterapia. Los focos necróticos hipóxicos con células tumorales pseudopaliantes son una de las características que definen al glioblastoma (GBM), por ejemplo. Por lo tanto, se han ideado una variedad de métodos para evaluar el grado de hipoxia en xenoinjertos y tumores de pacientes y, de acuerdo con la invención, estos métodos, modificados y puestos en práctica adecuadamente como se describe en la presente memoria, se utilizan en ciertas realizaciones de los métodos de la descripción para seleccionar pacientes y evaluar la respuesta a la terapia. En general, la descripción proporciona métodos para identificar pacientes adecuados para terapia con un profármaco activado por hipoxia en el que se usa un marcador de hipoxia para identificar si el cáncer de un paciente es hipóxico y, si es así, el paciente se trata con un profármaco activado por hipoxia, es decir, cuanto mayor sea el grado de hipoxia, más probable será que el paciente responda a la terapia con un profármaco activado por hipoxia. Los expertos en la técnica apreciarán, a la vista de esta descripción, que estos métodos son útiles en todos los cánceres.

35

40

45

Tradicionalmente, la sustancia modelo para medir la hipoxia ha sido el uso de una sonda polarográfica sensible al oxígeno, que proporciona una medición directa de la tensión de oxígeno en los tejidos. Sin embargo, este método tiene limitaciones, como su incapacidad para diferenciar entre focos viables y necróticos, la inaccesibilidad de muchos tejidos tumorales, incluidos los asociados con neoplasias malignas hematológicas de la médula ósea, y la falta de medios prácticos para aplicar la técnica en grandes escala. El pimonidazol y EF5, ambos compuestos de 2-nitroimidazol, son marcadores de hipoxia que, a través de la identificación inmunohistoquímica de aductos de proteína de pimonidazol o EF5, pueden proporcionar una estimación fiable de hipoxia relevante radio-biológicamente. El oxígeno molecular compete con equivalentes reductores de tal manera que la unión de pimonidazol (y EF5) se inhibe eficazmente a concentraciones de oxígeno superiores a 14 micromolar. Este método identifica fiablemente células hipóxicas viables específicamente (las células necróticas no pueden metabolizar pimonidazol o EF5).

55

60

Otros marcadores hipóxicos que se han identificado en estudios preclínicos que son adecuados para su uso de acuerdo con los métodos de la invención incluyen marcadores Glut-1, HIF-1a, CA-IX, LDH-A, osteopontina, VEGF y microARN, incluyendo, entre otros, miR-210. Cada una de estas proteínas o ARN está regulada positivamente en

hipoxia y puede detectarse mediante biopsia tumoral. Más convenientemente, sin embargo, algunos de estos marcadores, es decir, CA-IX LDH-A, osteopontina, VEGF y marcadores de microARN, que incluyen pero no se limitan a miR-210 serán detectables en la sangre, el suero o el plasma de un paciente, permitiendo que un simple análisis de sangre, en lugar de una biopsia tumoral, se use para seleccionar pacientes para el tratamiento con profármaco activado por hipoxia.

Además, los estudios han examinado la relación espacial entre la hipoxia tumoral evaluada mediante inmunohistoquímica y la autorradiografía [18F]-FDG y [18F]-FMISO y la obtención de imágenes mediante PET, y estos compuestos y marcadores de PET similares, tales como [18F]-EF5, [18F]-FAZA, y [18F]-HX4, se pueden emplear de acuerdo con los métodos de la invención. Trazadores de PET tales como Cobre(II)-diacetil-bis(*N*⁴-metiltiosemicarbazona) (Cu-ATSM) marcada con un isótopo emisor de positrones de cobre [60Cu], [61Cu], [62Cu] o [64Cu] y [68Ga]-1,4,7-Triazaciclononano-1,4,7-ácido triacético-2-nitroimidazol-N-etilamina (68Ga-NOTA-NI) y [68Ga]-isotiocianatobencil-1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-ácido triacético-2-nitroimidazol-N-etilamina (68Ga-SCN-NOTA-NI) también se pueden emplear de acuerdo con los métodos de la invención. Además de la autorradiografía y la PET, la MRI o EPRI también se pueden utilizar para detectar la hipoxia (es decir, para medir la fracción hipóxica de un tumor o para proporcionar una medida de la hipoxia en el cáncer). En particular, la resonancia magnética con contraste dinámico (DCE-MRI), la MRI (BOLD-MRI) o la difusión ponderada (DW MRI) pueden usarse para identificar cánceres hipóxicos y así identificar a los pacientes ideales para el tratamiento con hipoxia. profármacos activados.

Hypoxyprobe[®]-1 (hidrocloruro de pimonidazol, comercializado por Hypoxyprobe, Inc.) cuando se administra, por vía IV o por vía oral, se distribuye a todos los tejidos del organismo, incluido el cerebro, pero solo forma aductos con proteínas en aquellas células que tienen una concentración de oxígeno inferior a 14 micromolar (equivalente a una pO₂ de 10 mm Hg a 37 grados Celsius). Hypoxyprobe-1Mab1 es un anticuerpo monoclonal IgG1 de ratón que detecta aductos de proteína de Hypoxyprobe-1 en células hipóxicas. Este reactivo típicamente se agrega a cada muestra de tejido. A continuación, se utilizan reactivos de anticuerpos secundarios cromogénicos o fluorescentes para revelar dónde se han formado los aductos Hypoxyprobe-1 en el tejido hipóxico.

Los expertos en la técnica apreciarán, en la contemplación de esta descripción, que estos métodos también se pueden usar de acuerdo con la descripción para determinar si un agente antiangiogénico ha tenido tiempo suficiente para actuar en un paciente tratado con el mismo para aumentar la fracción hipóxica de un tumor y así identificar cuándo el paciente está listo para ser tratado primero con un profármaco activado por hipoxia. En esta descripción, un aumento en la fracción hipóxica, identificado por uno de los métodos anteriores, indica que puede iniciarse la administración del profármaco activado por hipoxia.

Además, estos métodos pueden usarse para identificar pacientes que responden a la terapia con un profármaco activado por hipoxia, debido a que la fracción hipóxica de los tumores en tales pacientes debería disminuir con el tiempo, ya que el profármaco activado por hipoxia mata las células en la fracción hipóxica.

Además de estos marcadores de hipoxia, existen otros marcadores que pueden usarse para seleccionar pacientes para el tratamiento con profármaco activado por hipoxia. Los profármacos activados por hipoxia de la invención definidos por la fórmula I se activan mediante reductasas, por lo que las biopsias o análisis de sangre que muestran que un paciente tiene niveles más altos de una reductasa activadora, como POR (oxidoreductasa P450), MTRR (metionina sintasa reductasa) y/o NOS (óxido nítrico sintasa), demuestran que es más probable que un paciente responda al tratamiento con profármaco activado por hipoxia. Además, el daño en el ADN inducido por estos profármacos activados por hipoxia es reparado por el sistema HDR (también conocido como HR) y los niveles más bajos de las proteínas en este sistema, incluyendo, entre otros, BRCA, FANCA, XPF (también conocido como ECCR4), XCCR2 y/o XCCR3, en la sangre o biopsia tumoral de un paciente, es más probable que el paciente responda a la terapia con profármaco activado por hipoxia con profármacos activados por hipoxia que infligen daño al ADN reparado por este sistema.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para determinar si es probable o no es probable que un paciente con cáncer sea adecuado para un tratamiento que comprende la administración de un profármaco activado por hipoxia, comprendiendo el método:

determinar la fracción hipóxica en una muestra de cáncer aislada del paciente con cáncer, que incluye opcionalmente a un paciente con cáncer tratado con un agente antiangiogénico, comparar la fracción hipóxica con un nivel predeterminado de fracción hipóxica, en donde un aumento de la fracción hipóxica en comparación con el nivel predeterminado indica que es probable que el paciente con cáncer sea adecuado para el tratamiento que comprende administrar el profármaco activado por hipoxia, opcionalmente combinado con un agente antiangiogénico, y una fracción hipóxica similar o menor en comparación con el nivel predeterminado indica que es poco probable que el paciente con cáncer sea adecuado para el tratamiento que comprende administrar el profármaco activado por hipoxia.

Según se utiliza en la presente memoria, "un paciente con cáncer que es probable o poco probable que sea adecuado para un tratamiento" se refiere a un paciente con cáncer que se ha sometido, está siendo sometido o podría someterse al tratamiento. Según se utiliza en la presente memoria, "adecuado para un tratamiento" significa que es probable que el paciente presente uno o más resultados clínicos deseables en comparación con pacientes que tienen la misma enfermedad y que reciben el mismo tratamiento pero que poseen una característica diferente que se considera con el propósito de la comparación. En una descripción, un resultado clínico más deseable es una probabilidad relativamente más alta de respuesta tumoral favorable, tal como reducción de la carga tumoral. En otra descripción, un resultado clínico más deseable es una supervivencia global relativamente más larga. En otra descripción, un resultado clínico más deseable es una supervivencia libre de progresión o un tiempo hasta la progresión tumoral relativamente más largos. En otra descripción, un resultado clínico más deseable es una supervivencia libre de enfermedad relativamente más larga. En otra realización, un resultado clínico más deseable es la eliminación o el retraso en la recurrencia del tumor. En otra descripción, un resultado clínico más deseable es la eliminación o la disminución de la metástasis. En otra descripción, un resultado clínico más deseable es un riesgo relativo menor. En otra realización, un resultado clínico más deseable es una reducción relativa de la toxicidad o de los efectos secundarios. En algunas descripciones, se logra más de un resultado clínico. En una descripción, un paciente que posee una característica puede exhibir uno o más resultados clínicos deseables pero simultáneamente exhibir uno o más resultados clínicos menos deseables. Los resultados clínicos se consideran colectivamente, y la decisión de si el paciente es adecuado para la terapia se tomará en consecuencia, teniendo en cuenta la situación específica del paciente y la relevancia de los resultados clínicos respectivos. En algunas descripciones, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global se ponderan más que la respuesta tumoral en dicha toma de decisiones.

En una descripción, la fracción hipóxica predeterminada es la fracción hipóxica de una muestra de cáncer que se toma de un paciente con cáncer antes del tratamiento con cualquier agente anticancerígeno, incluyendo pero sin limitarse a un agente antiangiogénico.

La presente descripción proporciona un método para determinar si es poco probable que el paciente con cáncer sea adecuado para el tratamiento con un profármaco activado por hipoxia; en esta realización, el método revela que el cáncer en el paciente se caracteriza por una fracción hipóxica pequeña o inexistente.

La presente descripción proporciona un método para determinar si es probable que el paciente con cáncer es adecuado para el tratamiento con un profármaco activado por hipoxia. En una descripción, el método comprende adicionalmente administrar un profármaco activado por hipoxia después de determinar si es probable que el paciente responda favorablemente al tratamiento. En una descripción, el profármaco activado por hipoxia es TH-281, TH-302 o TH-308. En una descripción, el profármaco activado por hipoxia es TH-302. En varias descripciones, el TH-302 se administra una vez al día, una vez cada 3 días, una vez a la semana o una vez cada 3 semanas, seguido opcionalmente por una semana sin terapia. En otra descripción, el TH-302 se administra por vía parenteral. En una descripción, el método comprende adicionalmente administrar al paciente con cáncer TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia a una dosis diaria de aproximadamente 120 mg/m² a aproximadamente 460 mg/m². Otras dosis, frecuencias de dosificación y periodos de administración de TH-302 u otro profármaco activado por hipoxia, como se describe en la presente memoria, también son útiles en diversas descripciones de este aspecto.

En diversas descripciones, el agente antiangiogénico es bevacizumab, sunitinib, pazopanib o sorafenib. Los métodos de tratamiento llevados a cabo como se describe anteriormente se emplean para tratar al paciente con cáncer como se identificó anteriormente.

En diversas descripciones, el cáncer es un cáncer metastásico o un cáncer refractario al tratamiento de primera, segunda o tercera línea, uno de los cuales puede ser opcionalmente un tratamiento con un agente antiangiogénico.

En una descripción, el profármaco activado por hipoxia se seleccionó del grupo que consiste en TH-281, TH-302 y TH-308. En una descripción, el valor predeterminado de la fracción hipóxica es la fracción hipóxica de la misma muestra de cáncer o similar de un paciente igual o diferente (incluyendo, pero sin limitarse a, valores predeterminados determinados mediante estudios de múltiples pacientes o poblaciones de pacientes). En una descripción, el valor predeterminado se determina utilizando una muestra de cáncer de un paciente o pacientes que no han sido tratados con el agente antiangiogénico.

La fracción hipóxica puede determinarse utilizando una variedad de sondas y métodos conocidos, como se comentó anteriormente. Dichos métodos pueden incluir una etapa de aislamiento de una muestra de cáncer y tinción con una sonda química de hipoxia como hipoxiprobezona 1 (pimnidazol), EF5 u otro derivado de 2-nitroimidazol, seguido de inmunohistoquímica o puede incluir una etapa de toma de una muestra de sangre, suero o plasma de un paciente y medición del nivel de un marcador hipóxico contenido en el mismo. Por ejemplo, el nivel de HIF-1a o anhidrasa carbónica puede medirse para determinar un valor de fracción hipóxica. Los métodos para identificar estos genes son conocidos por los expertos en la técnica. Otros marcadores hipóxicos adecuados se han descrito anteriormente. Otros métodos incluyen el uso de electrodos de oxígeno, con o sin aislar la muestra de cáncer, para medir los

niveles de oxígeno. Según se utiliza en el presente documento, "aislamiento" se refiere a la obtención de materiales biológicos o celulares de un paciente.

La presente invención que se ha descrito en resumen y en detalle, se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

5

Ejemplos

Ejemplo 1.A. Hipoxia inducida por sunitinib en ratones atímicos portadores de tumor de xenoinjerto 786-O.

10 Para medir la extensión de la hipoxia tumoral y para ilustrar métodos para aumentar la fracción hipóxica de un tumor con un agente antiangiogénico, para hacer que el tumor sea más susceptible al tratamiento con un profármaco activado por hipoxia, se obtuvieron ratones atímicos con tumores de xenoinjerto CCR 786-O aleatorizados en 3 grupos, vehículo (8 ratones), sunitinib (Sutent, Pfizer) 20 mg/kg y 40 mg/kg, QDx5, oral, respectivamente (6 ratones cada uno). Setenta y una horas después de la última administración de sunitinib, se administró pimonidazol. Se administró Hoechst 33342 1 hora después de administrar pimonidazol. Aproximadamente un minuto después de administrar Hoechst 33342, los animales se sacrificaron y se recogieron los tejidos. Basándose en la evaluación microscópica de los tejidos recolectados, se observó un aumento dependiente de la dosis en la hipoxia y una disminución en la perfusión. Mediante análisis morfométrico, la fracción hipóxica en el tumor de xenoinjerto 786-O fue de $1,6 \pm 0,9\%$ con 20 mg/kg y de $17,2 \pm 0,9\%$ con 40 mg/kg, en comparación con $1,4 \pm 0,9\%$ con el vehículo. Se observó un aumento significativo de la fracción hipóxica cuando se administraron 40 mg/kg de sunitinib. El tumor CCR 786-O es un tumor bien vascularizado que se caracteriza por tinción de CD31 y Hoechst con un compartimento hipóxico basal relativamente pequeño (<5% del volumen) en los tumores de xenoinjerto. Aún así, sunitinib indujo un aumento dependiente de la dosis en el volumen de hipoxia tumoral y una disminución correspondiente en la vasculatura funcional en el tumor CCR.

25

Ejemplo 1.8. Hipoxia inducida por sunitinib en ratones atímicos portadores del tumor del xenoinjerto H460

30 Para medir la extensión de la hipoxia tumoral y para ilustrar métodos para aumentar la fracción hipóxica de un tumor con un agente antiangiogénico, para hacer que el tumor sea más susceptible al tratamiento con un profármaco activado por hipoxia, ratones atímicos portadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas H460 (CPCNP), a los tumores de xenoinjerto se les administró por vía intraperitoneal sunitinib con la dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg, QDx5, respectivamente (5 ratones cada uno), y se compararon con animales tratados con vehículo (5 ratones). Posteriormente se administraron pimonidazol y Hoechst 33342, y los animales se sacrificaron como se describió anteriormente, y los resultados nuevamente demostraron un aumento dependiente de la dosis en la hipoxia y una disminución en la perfusión. El porcentaje de fracción hipóxica en el tejido cosechado se analizó mediante morfometría. El tumor CPCNP (H460) exhibe una fracción hipóxica basal del 7%. Sunitinib indujo un aumento dependiente de la dosis en el volumen de hipoxia tumoral ($24 \pm 3,2\%$ con 40 mg/kg vs. $7,3 \pm 3,8\%$, con Vehículo, $p < 0,05$) y una disminución correspondiente en la microvasculatura tumoral.

35

40 Ejemplo 1.C. Hipoxia inducida por Sorafenib en ratones atímicos portadores de tumor de xenoinjerto CCR 786-O

Se realizaron demostraciones similares en el CCR 786-O utilizando otro agente antiangiogénico, sorafenib (Nexavar® sorafenib). Se administraron por vía oral 20 mpk (mgs por kilogramo) y 40 mpk de Sorafenib una vez al día durante 7 días. Se administró Pimonidazol 3 h después de la última administración de sorafenib. Se administró Hoechst 33342 1 h después de administrar pimonidazol. Aproximadamente un minuto después de administrar Hoechst 33342, los animales se sacrificaron y se recogieron los tejidos. El tumor 786-O (CCR) muestra una fracción hipóxica basal de 0,8%. Sorafenib indujo un aumento dependiente de la dosis en el volumen de hipoxia tumoral: $0,8 \pm 0,2\%$ con vehículo; $3,5 \pm 1,6\%$ con administración de 20 mg/kg de sorafenib, y $10 \pm 2,5\%$ con 40 mg/kg de sorafenib. Se observó un aumento significativo del volumen de hipoxia en el grupo tratado con 40 mg/kg ($p < 0,05$ frente a vehículo).

50

Ejemplo 1.D. Hipoxia inducida por Sorafenib en ratones SCID portadores de tumor de xenoinjerto PLC/PRF/5

55 También se midió el nivel de hipoxia en otro cáncer, cáncer hepatocelular PLC/PRF/5, después de la administración de sorafenib. La medición se llevó a cabo como se indicó anteriormente, excepto que se administró sorafenib a 20 o 40 mg/kg una vez al día durante 8 días. El tumor PLC/PRF/5 (CCH) exhibe una fracción hipóxica basal de 4,3%. Sorafenib indujo un aumento dependiente de la dosis en el volumen de hipoxia tumoral: $4,3 \pm 0,4\%$ con vehículo; $6,5 \pm 0,6\%$ con administración de 20 mg/kg de sorafenib; y $9,3 \pm 0,7\%$ con 40 mg/kg de sorafenib. Se observó un aumento significativo del volumen de hipoxia en el grupo tratado con 20 mg/kg ($p < 0,05$ frente a vehículo) y el grupo tratado con 40 mg/kg ($p < 0,001$ frente a vehículo).

60

Ejemplo 2. TH-302 mejora la actividad antitumoral de los agentes antiangiogénicos

La eficacia contra el cáncer de TH-302 se demostró en combinación con la terapia antiangiogénica. Los tumores de xenoinjerto se establecieron mediante implantación s.c. de 5×10^6 células de carcinoma de células renales 786-O humano (CCR), 5×10^6 células de melanoma A375, o 1×10^6 células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humano (CPCNP) H460 en los flancos de ratones atímicos, o 5×10^6 células de carcinoma hepatocelular PLC/PRF/5 (CCH) en los flancos de ratones con inmunodeficiencia combinada severa (SCID). La hipoxia tumoral se detectó mediante inmunotinción con pimonidazol, y se realizó un análisis morfométrico para determinar la fracción hipóxica. Cuando el tamaño del tumor fue de aproximadamente 100-150 mm³, se administró diariamente sunitinib o sorafenib. Se administró sunitinib a 20, 40 u 80 mg/kg p.o. diariamente durante 3 semanas (QDx21). Para todos estos estudios, excepto el estudio que utiliza el modelo de melanoma A375, la administración de TH-302 comenzó una semana después de la administración del agente antiangiogénico. En el modelo de melanoma A375, la administración de TH-302 se inició el mismo día que la administración de sorafenib. Se administró TH-302 a 50 mg/kg i.p. diariamente durante 5 días y 2 días de descanso (QDx5) durante 2 semanas. Se administró sunitinib 4 horas antes que TH-302 los días en que se administraron ambos agentes.

En el tumor CCR, la actividad de sunitinib se mejoró con la terapia combinada con TH-302: la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) aumentó de 38% con 40 mg/kg de monoterapia con sunitinib a 75% con la administración conjunta de 50 mg/kg de TH-302.

En el tumor CPCNP, la actividad de sunitinib (80 mg/kg QDx21) se potenció con TH-302. La ICT aumentó de 78% con 80 mg/kg de monoterapia con sunitinib a 97% con la terapia combinada con 50 mg/kg de TH-302.

En otro estudio, se administró sunitinib durante 5 semanas, y se administró TH-302 durante 4 semanas, comenzando una semana después de que se iniciara la terapia con sunitinib, de acuerdo con los métodos de la invención. Con este régimen de dosificación más largo, aumentó la actividad antitumoral. La dosis media de sunitinib (40 mg/kg) combinada con TH-302 alcanzó un 99% de ICT y retrasó el crecimiento tumoral a 500 mm³ durante 29 días. Es importante destacar que la pérdida de peso corporal, un indicador de toxicidad, no aumentó significativamente con TH-302 combinado con ninguno de los agentes antiangiogénicos en estos estudios.

También se observó un efecto complementario de TH-302 combinado con sorafenib (una vez al día durante 16 días o QDx16) en tumores de xenoinjertos múltiples, que incluyen xenoinjertos de CCH PLC/PRF/5, CPCNP H460 y melanoma A375. Por ejemplo, se observó 94% de ICT para terapia de combinación, versus menos de 80% de ICT para monoterapia en el tumor CPCNP. La terapia combinada con sorafenib también aumentó la ICT cuando se administró (QDx14) a ratones portadores de CCR 786-O combinado con TH-302 (QDx5/semana durante dos semanas, 50 mg/kg).

En otro estudio, el efecto de TH-302 (dosificado a 50 mg por kg durante 19 días, QDx19 o dosificado durante 12 días a 50 mpk a partir del día 8) combinado con everolimus (dosificado una vez al día durante 19 días o QDx19) también se observó en xenoinjertos de CCR 786-O. Por ejemplo, se observó 84% de ICT para la terapia combinada, frente a menos de 50% de ICT para la monoterapia con everolimus o 16% de ICT en el grupo TH-302 solo. Curiosamente, aproximadamente se observó la misma ICT para ambos brazos de tratamiento con TH-302, lo que demuestra que retrasar la primera administración del TH-302 hasta después de que everolimus tuviera tiempo de aumentar la fracción hipóxica del tumor proporcionó una mejora de eficacia (es decir, una disminución de casi un tercio de la cantidad total de TH-302 administrada dio como resultado una eficacia similar a la dosis completa). Las siguientes tablas resumen los datos obtenidos en los estudios descritos anteriormente.

Tabla 1: Monoterapia con Sunitinib potenciada con TH-302 en el carcinoma de células renales 786-O

	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)
Vehículo		0
TH-302 50mpk	9,9	0,1
Sunitinib 20mpk	16,2	0
Sunitinib 40mpk	37,9	0
Sunitinib 20mpk + TH-302	20,3	3,7
Sunitinib 40mpk + TH-302	75*	2,4
*, p <0,05 vs. Vehículo		

Tabla 2: Monoterapia con sunitinib potenciada con TH-302 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas H460

	Sunitinib 3 semanas + TH-302 2 semanas		Sunitinib 5 semanas + TH-302 4 semanas	
	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)
TH-302 50mpk	67,6*	7,1	81*	0,6
Sunitinib 40mpk	72,9*	0	83*	0,1
Sunitinib 80mpk	77,7*	0	96*	0,5
Sunitinib 40mpk + TH-302	86,7 ^{*,b}	1,5	99 ^{*, a, b}	0,6
Sunitinib 80mpk + TH-302	96,6 ^{*,b}	1,2	102 ^{*, a, b}	3,3

* , p <0,05 vs. Vehículo
a, p <0,05 frente a la misma dosis de monoterapia con Sunitinib
b, p <0,05 vs. TH-302 en monoterapia

Tabla 3: Monoterapia con sorafenib potenciada con TH-302 en tumores de xenoinjerto

	CCH: PLC/PRF/5 (Sorafenib 20 mpk)		CCR: 786-0 (Sorafenib 30 mpk)		CPCNP: H460 (Sorafenib 20 mpk)		Melanoma: A375 (Sorafenib 20 mpk)	
	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)
Vehículo		5,9		0		0		0
TH-302 50mpk	15	6,3	15	0	78 *	4,8	46 *	1,8
Sorafenib	56 *	5,6	38 *	0,4	74 *	4,8	67 *	3,1
Sorafenib + TH-302	81 ^{*,a,b}	16,6	63 ^{*,b}	6,3	94 ^{*,a,b}	10,4	90 ^{*,b}	8

* , a, b se definen más arriba.

5

Tabla 4: Monoterapia con everolimus potenciada con TH-302 en CCR 786-O

	ICT (%)	Pérdida Max. de PC (%)
Vehículo		0
TH-302 50mpk (Día 1)	15,7	0,2
TH-302 50mpk (día 8)	14,2	0
Everolimus 5mpk	48,8*	0
Everolimus 5mpk + TH-302 (Día 1)	84,7 ^{*, a, b}	0
Everolimus 5mpk + TH-302 (Día 8)	83,7 ^{*, a, b}	0

* , a, b se definen más arriba.

Ejemplo 3. Administración clínica de TH-302 con sunitinib para el tratamiento de carcinomas de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados

10 Las investigaciones clínicas demuestran la seguridad, tolerabilidad y respuestas de enfermedad clínicamente relevantes de TH-302 combinado con sunitinib administrado a pacientes con carcinoma de células renales, tumores del estroma gastrointestinal o tumores neuroendocrinos pancreáticos de acuerdo con los métodos de la invención. Sunitinib se administra por vía oral todos los días desde el día 1 hasta el día 28 de un ciclo de 42 días. TH-302 se administra como una infusión intravenosa de 30 a 60 minutos una vez a la semana el Día 8, Día 15 y Día 22 del ciclo de 42 días. Los pacientes que completaron satisfactoriamente un ciclo de tratamiento de 6 semanas sin evidencia de toxicidad significativa relacionada con el tratamiento o enfermedad progresiva continúan con el tratamiento y pueden recibir tratamiento por hasta seis ciclos. En otras realizaciones, pueden administrarse ciclos adicionales.

15 Un paciente con carcinoma de células renales avanzado ha sido tratado con una dosis de TH-302 de 240 mg/m² combinado con una dosis diaria de sunitinib de 50 mg.

20

Aunque se han ilustrado y descrito ciertas realizaciones en los ejemplos anteriores, se entenderá que pueden realizarse cambios y modificaciones en los procedimientos anteriores de acuerdo con el conocimiento práctico normal en la técnica sin apartarse de la presente invención en sus aspectos más amplios tal como se define en la siguientes reclamaciones.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un agente antiangiogénico y un profármaco activado por hipoxia para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en pazopanib, sorafenib, sunitinib y everolimus, y el profármaco activado por hipoxia es TH-302.
- 10 2. Una composición que comprende un profármaco activado por hipoxia para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el profármaco activado por hipoxia se administra combinado con un agente antiangiogénico, y en donde el agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en pazopanib, sorafenib, sunitinib y everolimus, y el profármaco activado por hipoxia es TH-302.
- 15 3. La composición para el uso de la reivindicación 2, en donde el agente antiangiogénico y el profármaco activado por hipoxia se administran secuencialmente.
- 20 4. La composición para el uso de la reivindicación 2 o 3, en donde la administración del profármaco activado por hipoxia tiene lugar solo después de que la administración del agente antiangiogénico ha producido un aumento de la fracción hipóxica del cáncer.
- 25 5. La composición para el uso de la reivindicación 4, en donde una primera administración del profármaco activado por hipoxia es al menos 7 días después de una primera administración del agente antiangiogénico.
- 30 6. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitoma, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, sarcoma, carcinoma de células hepáticas, tumor del estroma gastrointestinal, y tumor neuroendocrino pancreático.
- 35 7. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde el agente antiangiogénico es pazopanib, y el profármaco activado por hipoxia es TH-302, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, carcinoma de células renales y sarcoma.
- 40 8. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde el agente antiangiogénico es sorafenib, y el profármaco activado por hipoxia es TH-302, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células hepáticas y carcinoma de células renales.
9. La composición para el uso de la reivindicación 6, donde el agente antiangiogénico es sunitinib, y el profármaco activado por hipoxia es TH-302, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales y tumor neuroendocrino pancreático.
10. La composición para el uso de la reivindicación 4, en donde la fracción hipóxica del cáncer se mide antes o después de la primera administración del agente antiangiogénico.