



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 379**

51 Int. Cl.:
C07C 327/56 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02752238 .2**
96 Fecha de presentación : **10.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1406870**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **Compuestos potenciadores de taxol.**

30 Prioridad: **10.07.2001 US 304252 P**
06.03.2002 US 361936 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es:
SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
45 Hartwell Avenue
Lexington, Massachusetts 02421, US

72 Inventor/es: **Sun, Lijun;**
Xia, Zhi-Qiang;
Koya, Keizo;
Tatsuta, Noriaki;
Chen, Shoujun;
Wu, Yaming y
Ono, Mitsunori

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 379 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

Compuestos potenciadores de taxol.

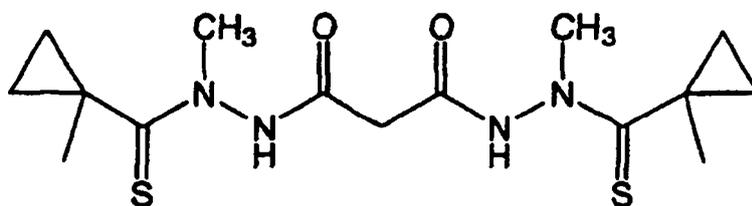
5 Antecedentes de la invención

Muchos de los nuevos medicamentos que están ahora disponibles son utilizados por los oncólogos para el tratamiento de los pacientes con cáncer. A menudo, los tumores son más sensibles al tratamiento cuando los medicamentos anti-cáncer son administrados en combinación al paciente que cuando el mismo medicamento es administrado individualmente y secuencialmente. Una ventaja de este enfoque es que los agentes anti-cáncer a menudo actúan sinérgicamente porque las células tumorales son atacadas a la vez por otros agentes que tienen múltiples modos de acción. Así, es muy posible lograr reducciones más rápidas en el tamaño del tumor por la administración de estos medicamentos en combinación. Otra ventaja de la quimioterapia en combinación es que los tumores son más probables a ser erradicados completamente y son menos probables a desarrollar resistencia a los medicamentos anti-cáncer usados en el tratamiento del paciente.

Una limitación seria de la quimioterapia en combinación es que los agentes anti-cáncer tienen fuertes efectos secundarios, incluso cuando son administrados individualmente. Por ejemplo, el agente bien conocido anti-cáncer taxol, causa neutropenia, neuropatía, mucositis, anemia, trombocitopenia, bradicardia, diarrea y náusea. Desafortunadamente, la toxicidad de los agentes anti-cáncer es aditiva cuando los medicamentos son administrados en combinación. Los efectos secundarios de la combinación de estos medicamentos anti-cáncer tóxicos que son administrados simultáneamente pueden presentar limitaciones severas en las cantidades que pueden usarse en la combinación. A menudo, no es posible usar la terapia combinada para lograr los efectos sinérgicos deseados. Por lo tanto, hay una necesidad urgente para que las propiedades de los agentes anti-cáncer puedan potenciar un ataque deseable al tumor sin aumentar sus no deseables efectos secundarios.

Resumen de la invención

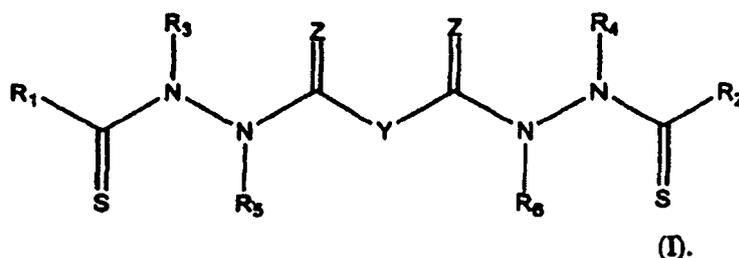
Se ha encontrado que ciertos compuestos como bis [tio-hidracina amida] potencian significativamente la actividad del anti-cáncer taxol. Por ejemplo, el Compuesto (1) fue usado en combinación con taxol (Paclitaxel) para tratar tumores inducidos en ratones desnudos provenientes de la línea celular MDA-435 del tumor de pecho de los humanos. El volumen tumoral fue cinco veces inferior después de 24 días de tratamiento en ratones a los que se le administró 5 mg/kg de taxol y 25 mg/kg de componente (1) que en ratones que sólo se les administró 5 mg/kg de taxol o en ratones que sólo se les administró 50 mg/kg de Compuesto (1) (ejemplo 7). Estos resultados son mostrados gráficamente en la figura 1. La estructura del Compuesto (1) se muestra debajo:



Compuesto (1)

Se ha encontrado que estos compuestos bis [tio-hidracina amida] tienen un mínimo de efectos secundarios. Por ejemplo, los ratones tratados con taxol y componentes (1) mostraron una mínima pérdida de peso durante el periodo de tratamiento (ver figura 2). Basados en estos resultados, son revelados aquí los nuevos componentes que potencian la actividad anti-cáncer del taxol, las composiciones farmacéuticas que se componen de estos componentes y métodos de tratamiento de cáncer de un sujeto.

Una fabricación de la presente invención es un compuesto cuya Fórmula Estructural (I) viene dada por:



ES 2 356 379 T3

Y es una unión covalente, un grupo fenileno o un grupo hidrocarbonilo de cadena lineal sustituida o no sustituida. Además, Y, tomada en conjunto con ambos grupos $>C=Z$ a los que está unida, es un grupo aromático sustituido o no sustituido. Preferiblemente Y es una unión covalente o $-C(R_7R_8)-$.

5 R_1 es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo no aromático heterocíclico, o un grupo heterocíclico no aromático sustituido.

10 R_2-R_4 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido, o R_1 y R_3 tomados conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o R_2 y R_4 tomados conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático que se fusiona opcionalmente a un anillo aromático.

15 R_5-R_6 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

R_7 y R_8 son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, o R_7 es -H, y R_8 es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o R_7 y R_8 juntos forman un grupo alquileo C2-C6 sustituido o no sustituido.

20 Z es =O o =S.

En un aspecto, R_1 y R_2 en el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) no son ambos alquilos C_1-C_5 (preferiblemente ambos no metilos) cuando Y es $-C(R_7R_8)-$, R_3 y R_4 son ambos fenilos y R_5-R_8 todos son -H.

25 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que se compone de un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I). Preferiblemente, la composición farmacéutica se compone de una concentración efectiva del compuesto.

30 Otra realización de la presente invención es un método de tratamiento de un sujeto con cáncer. El método consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de taxol o taxol análogo y una cantidad efectiva de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I).

35 Los compuestos descritos aumentan la actividad anticancerígena de taxol y los análogos del taxol. Además, estos compuestos tienen mínimos efectos secundarios. En consecuencia, es posible aumentar la efectividad del taxol y análogos del mismo cuando se usan en combinación con los compuestos descritos, incluso cuando se aproxima a altas dosis de tolerancia de taxol. Así, se espera que la terapia de combinación con los componentes de la presente invención proporcione una mejora clínica de resultados para los pacientes con cáncer que son tratados con taxol. Mediante la coadministración de los compuestos descritos con taxol, es también posible lograr la misma efectividad terapéutica previamente lograda con dosis mayores de taxol, por lo que se reducen los efectos secundarios y aumenta la calidad de vida del paciente.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es un gráfico que muestra el volumen medio de un tumor en mililitros respecto al tiempo (en días) en ratones desnudos tratados con vehículo (●); Compuesto (1) (25 mg/kg) (◆); Paclitaxel (15 mg/kg) (■); o Compuesto (1) (25 mg/kg) y Paclitaxel (15 mg/kg) (□). Los ratones se trataron para tumores generados de la línea de célula MDA-435 del tumor de pecho humano.

50 La figura 2 es un gráfico que muestra el cambio en peso en tanto por ciento respecto al tiempo en ratones desnudos con vehículo (●), Compuesto (1) (25 mg/kg) (◆); Paclitaxel (15 mg/kg) (■); o Compuesto (1) (25 mg/kg) y Paclitaxel (15 mg/kg) (□). Los ratones se trataron para tumores generados de la línea de célula MDA-435 del tumor de pecho humano.

55 La figura 3 es la estructura del taxol (Paclitaxel).

La figura 4 es la estructura del taxotero (Docetaxol).

Las figuras 5-25 son cada una la estructuras de un análogo de taxol.

60 La figura 26 es la estructura de un polímero que contiene un grupo análogo al taxol pendiente de la estructura del polímero. El polímero es un termopolímero de las tres unidades del monómero mostradas.

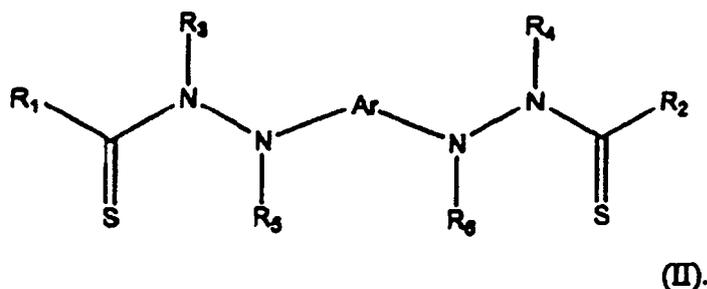
Descripción detallada de la invención

65 La presente invención está dirigida a los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) y el uso de la misma como potenciadores de taxol en el tratamiento de cáncer. En este aspecto, Y es un enlace covalente o sustituido o un grupo hidrocarbonilo de cadena lineal no sustituida. Además, Y, forman juntos con ambos grupos $>C=Z$ a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido (preferiblemente, un enlace covalente o $-C(R_7R_8)-$); y R_1

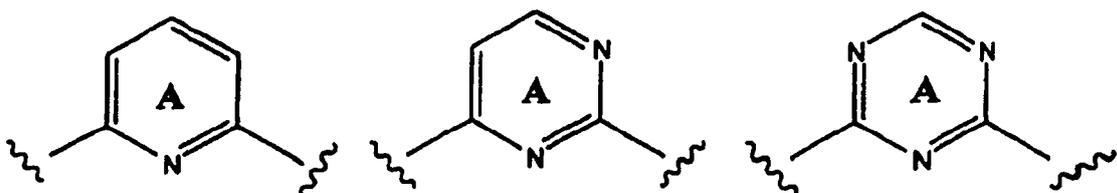
ES 2 356 379 T3

es un grupo alifático o grupo alifático no sustituido, R_2 - R_4 están independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido, o R_1 y R_3 forman junto a los átomos de carbono y nitrógeno los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente fusionado al arillo aromático. El resto de las fórmulas estructurales (I) variables son descritas abajo.

En esta primera realización, Y en la Fórmula Estructural (I) tomado conjuntamente con ambos grupos $<C=Z$ a los que está, es un grupo arileno sustituido o no sustituido y el compuesto está representado por la Fórmula Estructural (II):



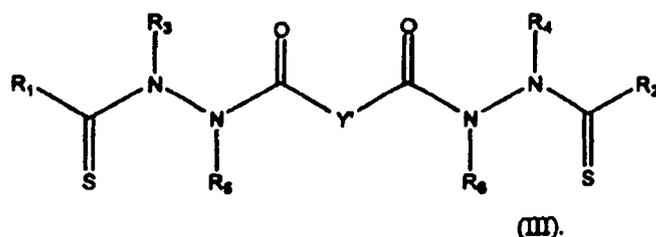
R_1 - R_6 en la Fórmula Estructural (II) son descritos en la Fórmula Estructural (I). Ar es un grupo arileno sustituido o no sustituido. Preferiblemente, Ar es un grupo heteroarileno que contiene nitrógeno. Ejemplos son mostrados abajo:



El anillo A está sustituido o no sustituido.

En una segunda realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o un grupo hidrocarbónico de cadena lineal sustituida o no sustituida. R_7 y R_8 están descritos para la Fórmula Estructural (I). Preferiblemente, Y es un enlace covalente $-C(R_7R_8)-$, $-(CH_2CH_2)-$, *trans*- $(CH=H)-$, *cis*- $(CH=CH)-$, $-(CC)-$, o un grupo 1,4-fenileno. Incluso se prefiere un enlace covalente o $-C(R_7R_8)-$.

En una tercera realización preferida, Y en el Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o $-C(R_7R_8)-$ y el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (III):



R_1 - R_8 están descritos para la fórmula estructural (I). Y' es un enlace covalente o $-C(R_7R_8)-$. Preferiblemente, R_7 y R_8 son ambos metilos; R_7 y R_8 , tomados conjuntamente con los propilenos o butilenos; o R_7 es -H y R_8 es un alquil menor (preferible metil), tienil, fenil o benzil.

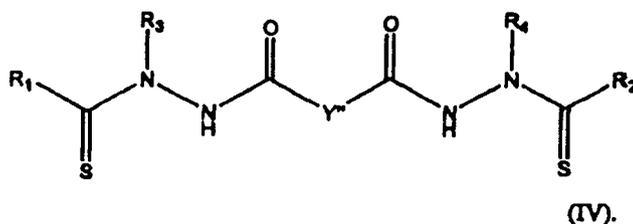
En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (III), al menos uno de R_1 - R_2 es un grupo alifático alifático, un grupo alifático no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o un grupo heterocíclico aromático no sustituido. Preferiblemente, R_5 - R_8 son todos -H. En otro ejemplo de compuesto representado por la Fórmula Estructural (III), al menos uno de los R_1 - R_2 es un grupo alifático cíclico no sustituido, un grupo ali-

ES 2 356 379 T3

fático cíclico sustituido, una cadena lineal sustituida o grupo alifático ramificado, un grupo heterocíclico sustituido no aromático, o un grupo heterocíclico no aromático no sustituido. En estos ejemplos, R₃ y R₄ son preferiblemente metilos.

5 En una realización más preferida, R₅-R₈ en la Fórmula Estructural (III) son -H y el compuesto es representado por la Fórmula Estructural (IV):

10



15

20 R₁-R₄ en la Fórmula Estructural (IV) están descritas en la Fórmula Estructural (I). Y'' es un enlace covalente o -CH₂-.

En un primer ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₃ y R₄ son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente ambos por un grupo alquilo sustituido o no sustituidos y más
25 preferiblemente un grupo metilo o etilo. Cuando R₃ y R₄ en la Fórmula Estructural (IV) son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos, entonces: 1) R₁ y R₂ son preferiblemente ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido y más preferiblemente un grupo alifático C₃-C₈ cíclico sustituido o no sustituido como el grupo ciclopropil sustituido o no sustituido); o 2) R₁ es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido); y R₂
30 es preferiblemente: i) un grupo arilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroaril sustituido o no sustituido o un grupo fenil sustituido o no sustituido; o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático C₃-C₈ cíclico sustituido o no sustituido).

En un segundo ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₃ y R₄ son ambos un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando R₃ y R₄ en la Fórmula Estructural (IV) son ambos grupos heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces: 1) R₁ y R₂ son preferiblemente ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido); o 2) R₁ es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático C₃-C₈ cíclico sustituido o no sustituido); y R₂ es preferiblemente: i)
40 un grupo acril sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroaril sustituido o no sustituido o un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido).

Un tercer ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₃ y R₄ son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto del grupo alifático). Cuando R₃ y R₄ en la Fórmula Estructural (IV) son ambos un grupo fenil sustituido o no sustituido, entonces: 1) R₁ y R₂ son preferiblemente un grupo alifático sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido y más preferiblemente un grupo alifático C₃-C₈ cíclico sustituido o no sustituido tal como un grupo ciclopropil sustituido o no sustituido); o 2) R₁ es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido); y R₂ es preferiblemente: i) un grupo aril sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroaril sustituido o no sustituido o un grupo fenil sustituido o no sustituido; o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido).

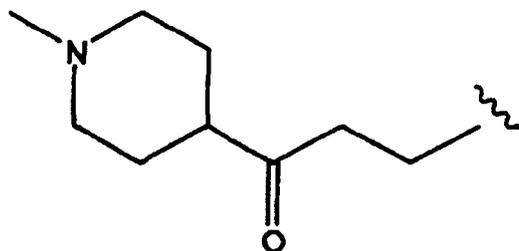
En un cuarto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo menor sustituido o no sustituido, incluyendo un grupo cicloalquil C₃-C₈ sustituido con al menos un grupo alquilo menor (p.e, metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, ciclopropil, 1-metilciclopropil, 2-metilciclopropil, ciclobutil, ciclohexil). Cuando R₁ y R₂ en la Fórmula Estructural (IV) son ambos un grupo alifático o un grupo alifático sustituido, entonces R₃ y R₄ son preferiblemente: 1) un grupo arilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroaril sustituido o no sustituido, un grupo fenil sustituido o no sustituido, o un grupo fenil con al menos un grupo distinto sustituido diferente del grupo alifático); o 2) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquil sustituido o no sustituido).

En un quinto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquil ciclopropil sustituido o no sustituido.

65 En un sexto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R₁ es un grupo alifático sustituido o no sustituido y R₂ es un grupo arilo sustituido o insustituido.

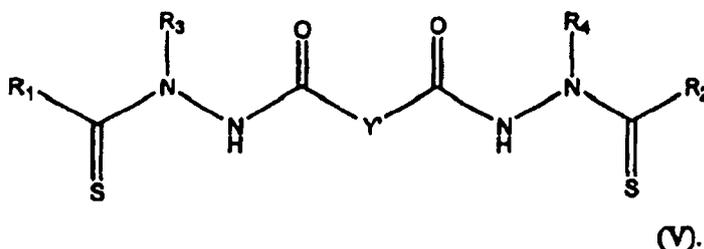
ES 2 356 379 T3

Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV); R_1 y R_2 son ambos metilos, y R_3 y R_4 son ambos p- CF_3 -fenil; R_1 y R_2 son ambos metil, y R_3 y R_4 son ambos o- CH_3 -fenil; R_1 y R_2 son ambos $-CH_2)_3COOH$; y R_3 y R_4 son ambos fenilos, R_1 y R_2 están ambos representados por la siguiente fórmula estructural:



y R_3 y R_4 son ambos fenilos y R_1 y R_2 son ambos n-butilos, y R_3 y R_4 son ambos fenilos; R_1 y R_2 son ambos n-pentilos, R_3 y R_4 son ambos fenilos; R_1 y R_2 son ambos metilos, y R_3 y R_4 son ambos 2-piridil; R_1 y R_2 son ambos cyclohexyl, y R_3 y R_4 son ambos fenilos; R_1 y R_2 son ambos metilos, y R_3 y R_4 son ambos 2-etilfenil; R_1 y R_2 son ambos metilos, y R_3 y R_4 son ambos 2,6-diclorofenil; R_1 - R_4 son todos metilos; R_1 y R_2 son ambos metil, y R_3 y R_4 son ambos t-butil; R_1 y R_2 son ambos etil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos t-butil, y R_3 y R_4 son ambos metilos; R_1 y R_2 son ambos ciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos ciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos etilos; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos 2-metilciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos 1-fenylciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos 2-fenilciclopropil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos ciclobutil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 y R_2 son ambos ciclopentil, y R_3 y R_4 son ambos metil; R_1 es ciclopropil, R_2 es fenil, y R_3 y R_4 son ambos metil.

En una cuarta realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es $-C(R_7R_8)-$ y R_5 y R_6 son ambos -H. Cuando Y es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$ y R_5 y R_6 son ambos -H, el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (V):



R_1 - R_4 , R_7 y R_8 están descritas para la Fórmula Estructural (I) y Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$. R_7 y R_8 son iguales o diferentes. Preferiblemente, R_7 y R_8 son ambos metilos; R_7 y R_8 , juntos, son propileno o butileno; o R_7 es -H y R_8 es un alquil menor (preferiblemente metil), tienil, fenil o benzil.

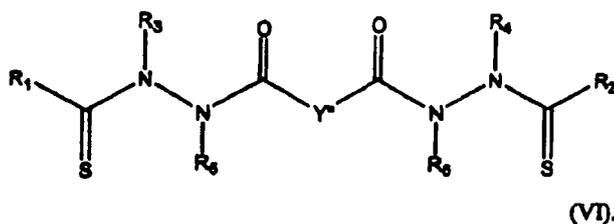
En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R_1 y R_2 son ambos un grupo alil menor o un grupo alquil menor sustituido y R_3 y R_4 son ambos un grupo aril o un grupo aril sustituido. En otro ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R_1 y R_2 son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos o grupos alquil no sustituidos y R_3 y R_4 son ambos un grupo alquilo menor o un grupo alquilo menor sustituido; preferiblemente R_1 y R_2 son ambos grupos alquilos sustituidos o no sustituidos (preferiblemente grupos alquil cíclicos sustituidos o no sustituidos), R_3 y R_4 son ambos H, metil o etil, R_7 es -H y R_8 es -H o metil. En otro ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R_1 y R_2 son ambos alquilos C_3 - C_8 cíclicos o alquil C_3 - C_8 cíclicos sustituidos y R_3 y R_4 son ambos metilos, etilos, fenilos, o tienilos (preferiblemente, R_7 y R_8 son: 1) ambos metil; 2) juntos forman el propileno o butilenos; o 3) R_7 es -H y R_8 es un alquil menor, tienil, fenil, o benzil). En otro ejemplo de compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R_1 y R_2 son ambos un grupo alquil menor o un grupo alquil menor sustituido y R_3 y R_4 son ambos metil, etil o fenil.

Lo siguiente son ejemplos específicos de compuestos representados por la Fórmula Estructural (V): R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos -H; R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos etil; R_7 y R_8 son ambos -H; R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil; R_8 es -H; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; Y' está unido; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos -H; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil y R_8 es -H; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es etil y R_8 es -H; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es n-propyl y R_8 es -H; R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y

ES 2 356 379 T3

R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos metil; R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos etil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ es metil, y R₄ es etil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos 2-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos 2-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos 1-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos ciclobutil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos H; R₁ y R₂ son ambos ciclopentil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos t-butil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos t-butyl; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son etil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; R₁ y R₂ son ambos n-propil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H.

En una realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o -CH₂-. Cuando Y es un enlace covalente o -CH₂-, el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (VI):



R₁-R₆ en la Fórmula Estructural (VI) están descritos para la Fórmula Estructural (I). R₅ y R₆ son iguales o diferentes Y'' es un enlace covalente o -CH₂-.

En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (VI), R₅ y R₆ son ambos un grupo alquil menor (preferiblemente metil) o un grupo fenil. Cuando R₅ y R₆ son ambos un grupo alquil menor o un grupo fenil, entonces R₁ y R₂ son preferiblemente alquilos menores o alquilos menores sustituidos y R₃ y R₄ son preferiblemente ambos fenilos o fenilos sustituidos. Alternativamente, cuando R₅ y R₆ son ambos un grupo alquil menor o un grupo fenilo, R₁ y R₂ son ambos un grupo alquil menor o un grupo alquil menor sustituido y R₃ y R₄ son ambos un alquil menor o un alquil menor sustituido.

En fórmulas estructurales (I)-(VI), R₁ y R₂ son iguales (p.e, R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido) o diferentes (p.e, R₁ es un grupo alifático asustituido o no sustituido y R₂ es un grupo aril sustituido o no sustituido); y/o R₃ y R₄ son los mismos o diferentes. Preferiblemente, R₁ y R₂ son iguales, y R₃ y R₄ son iguales.

Un "grupo hidrocarbonilo" de cadena lineal) es un grupo alquileo, es decir, -(CH₂)_x-, con uno o más (preferiblemente uno) grupos metilenos opcionalmente sustituidos por un grupo de enlace. X es un número entero (p.e, entre 1 y 10), preferiblemente entre 1 y 6 y más preferible entre 1 o 2. Un "grupo de enlace" se refiere a un grupo funcional que sustituye un metileno en un hidrocarbóxido de cadena lineal. Ejemplos de adecuados grupos de enlace incluyen la cetona (-C(O)-), alqueno, alquino, fenileno, éter (-O-), tioéter (-S-), o amina [-N(R^a)]-, donde R^a está definida abajo. Un grupo de enlace preferido es -C(R₇R₈)-, donde R₇ y R₈ están definidos abajo. Adecuados sustituyentes para un grupo alquileo y un grupo hidrocarbónil son aquellos que no interfieren substancialmente con las reacciones descritas aquí. R₇ y R₈ son sustituyentes preferidos para un grupo alquileo o hidrocarbónil.

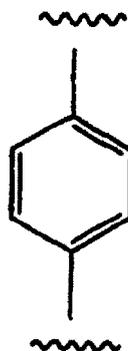
Un grupo alifático es un hidrocarbóno de cadena lineal, ramificada o un aromático no cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación. Típicamente, un grupo alifático de cadena lineal o ramificada tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10, y un grupo alifático cíclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8. Un grupo alifático es preferiblemente un grupo alquil de cadena lineal o ramificada, p.e, metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butyl, sec-butyl, Tert-butyl, pentil, hexil, heptil u octal, o grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, p.e, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, o ciclooctil. Un grupo alquil C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada o un grupo alquil C₃-C₈ cíclico de están también referidos como un grupo "alquil menor".

Grupos aromáticos incluyen los grupos aromáticos carbocíclicos como los grupos fenil, naftil, y antracil, y grupos heteroaril como imidazolil, tienil, furanil, piridil, pirimidil, piranil, pirazolil, pirroil, pirazinil, tiazola, oxazolil y tetrazola.

Grupos aromáticos también incluyen los sistemas de anillos policíclicos fusionados en los que el anillo aromático carbocíclico o anillo heteroaril está fusionado a uno o más anillos de otro heteroaril. Ejemplos incluyen benzotienil, benzofuranil, indolil, quinolinil, benzotiazola, benzoaxazola, benzimidazola, quinolinil, isoquinolinil e isoindolil.

ES 2 356 379 T3

El término “arileno” se refiere a un grupo arilo que está conectado al resto de la molécula por otros dos enlaces. En el ejemplo, la estructura del grupo 1,4-fenileno está mostrado abajo:



Sustituyentes para un grupo arileno están descritos abajo para un grupo arilo.

Los anillos heterocíclicos no aromáticos son anillos carbocíclicos no aromáticos que incluyen uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo. El anillo puede ser de cinco, seis, siete y ocho miembros. Ejemplos incluyen tetrahydrofuranil, tetrahydrothienil, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinil, piperadinil, piperidinil, y tiazolidinil.

Los términos “menor alcoxi”, “menor acil”, “metil (menor alcoxi)” y “tiometil (menor alcoxi)” significan -O- (menor alcoxi), -C(O)-(menor alquil), -CH₂-O-(menor alquil) y -CH₂-S-(menor alquil), respectivamente. Los términos “alcoxi menor sustituido” y “acil menor sustituido” significan -O-(alquil menor sustituido) y -C(O)-(alquil menor sustituido), respectivamente.

Adecuados sustituyentes de un grupo alifático, grupo benzílico heterocíclico no aromático o grupo arilo (carbocíclico y heteroaril) son los que no interfieren con la habilidad de los componentes descritos para potenciar la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del mismo. Un sustituyente substancialmente interfiere con la habilidad del compuesto descrito para potenciar la actividad anti-cáncer cuando este aumento es reducido por más del 50% en un compuesto en comparación con un componente sin el sustituyente. Ejemplos de adecuados sustituyente incluyen -OH, halógeno (-Br, -Cl, -I y -F), -ORa, -O-CORa, -CORa, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHRa, -(RaRb), -COORa, -CHO, -CONH₂, -CONHRa, -CON(RaRb), -NHCORa, -NRCORa, -NHCONH₂, NHCONRaH, -NHCON(RaRb), -NRcCONH₂, -NRcCONRaH, -NRcCON(RaRb), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHRa, -C(=NH)-N(RaRb), -C(=NRc)-NH₂, -C(=NRc)-NHRa, -C(=NRc)-N(RaRb), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHRa, -NH-C(=NH)-N(RaRb), -NH-C(=NR)-NH₂, -NH-C(=NRc)-NHRa, -NH-C(=NRc)-N(RaRb), -NRdH-C(=NH)-NH₂, -NRd-C(=NH)-NHRa, -NRd-C(=NH)-N(RaRb), -NR₄-C(=NRc)-NH₂, -NRd-C(=NRc)-NHRa, -NRd-C(=NRc)-N(RaRb), -NHNH₂, -NHNHRA, -NHRaRb, -SO₂NH₂, -SO₂NHRa, -SO₂NRaRb, -CH=CHRa, -CH=CRaRb, -CRc=CRaRb, -CRc=CHRa, -CRc=CRaRb, -CCRa, -SH, -SO_kRa (k es 0, 1 o 2) y -NH-C(=NH)-NH₂. Ra-Rd son independientemente cada uno un alifático, un alifático sustituido, benzil, benzil sustituido, grupo aromático sustituido o aromático, preferiblemente un grupo alquil, benzílico o aril. Además, -NRaRd, juntos pueden formar un grupo heterocíclico no aromático asustituido o no sustituido. Un grupo heterocíclico no aromático, grupo benzílico o grupo arilo puede tener un grupo alifático o alifático sustituido como sustituyente A, sustituido, un grupo alifático puede tener un anillo heterocíclico no aromático, un anillo heterocíclico no aromático sustituido, benzil, benzil sustituido, aril o grupo aril sustituido como un sustituyente. Un alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, aril sustituido, o grupo benzil sustituido pueden tener más de un sustituyente.

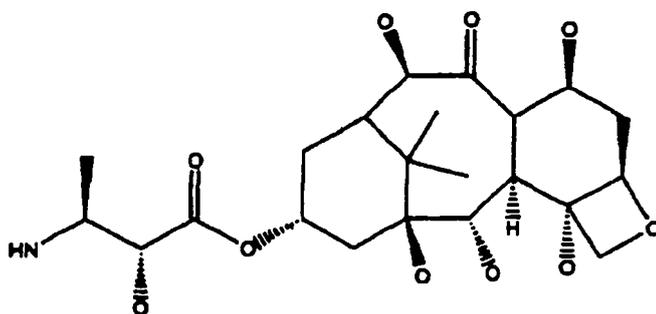
También están incluidas en la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. El compuesto de la presente invención que posee una suficiente acidificidad, una suficiente basicidad, o ambos grupos funcionales, y en concordancia puede reaccionar con cualquier número de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Los ácidos empleados comúnmente para formar sales adicionales ácidas son ácidos inorgánicos como el ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido yodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares y ácidos orgánicos como ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succinico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Ejemplos de tales sales incluyen el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butano-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

La adición de sales básicas incluyen los derivados de las bases inorgánicas, tal como amonio o alcalino o hidróxidos metálicos alcalino tórricos, carbonates, bicarbonatos y similares. Tales bases muy útiles para la preparación de las sales de esta invención incluyen el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonates potásicos y similares.

5

El taxol, también referido como "Paclitaxel", es un medicamento bien conocido anti-cáncer que actúa inhibiendo la formación de microtúbulos. Muchos análogos del taxol son conocidos, incluyendo taxotero, cuya estructura está mostrada en la figura 4. El taxotero es también llamado "Docetaxel". La estructura de otros análogos al taxol son mostrados en las figuras 5-25. Estos componentes tienen la estructura básica del taxano con una estructura característica común y ha sido mostrada también por tener la habilidad de detener a las células en las fases G2-M debido a los microtubulos estabilizados. Así, es evidente que en las figuras 5-25 que tienen una amplia variedad de sustituyentes pueden decorar la estructura del taxano sin afectar a la actividad biológica. Así, ninguno, uno o ambos anillos de ciclohexano de un análogo de taxol pueden tener un doble enlace en las posiciones indicadas. Para clarificar estos propósitos, el esqueleto básico de taxano es mostrado debajo en la Fórmula Estructural (VII):

15



20

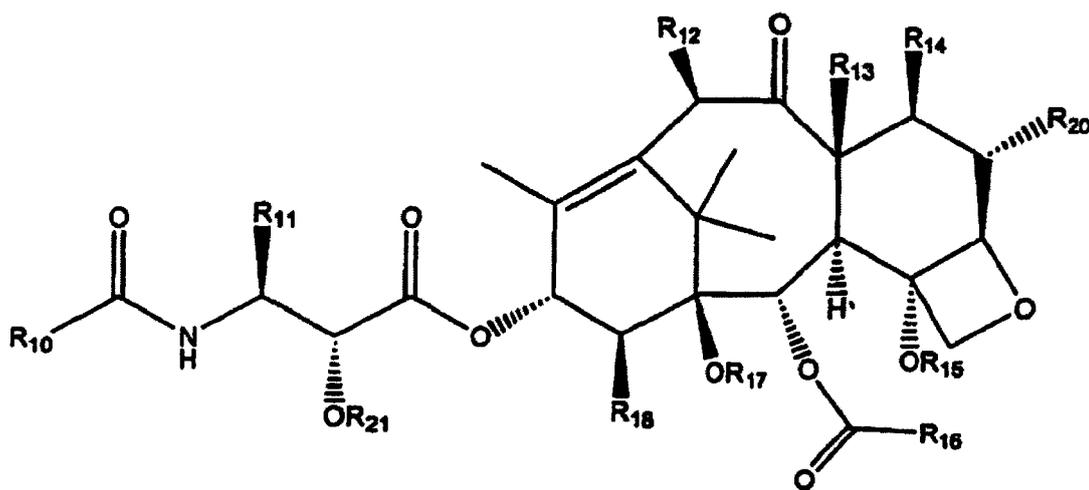
25

(VII).

35

Típicamente, los análogos del taxol utilizados aquí están representados por la Fórmula Estructural (VIII) o (IX):

40



45

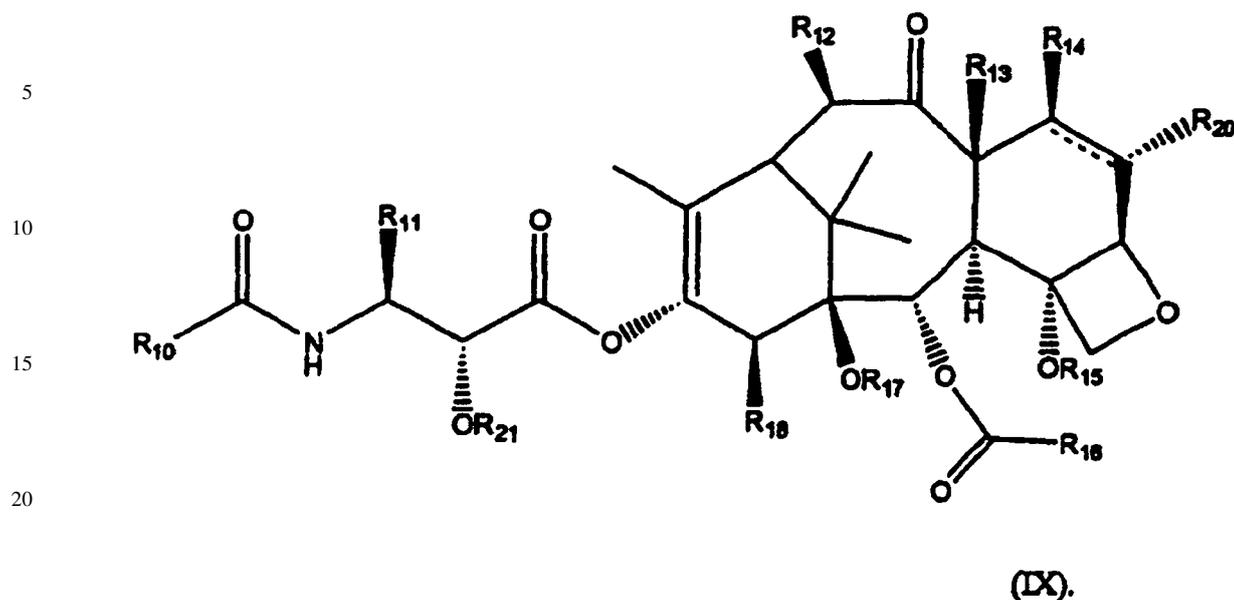
50

55

(VIII)

60

65



25

R_{10} es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo fenil, un grupo fenil sustituido, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ o $-OR_{19}$.

30 R_{11} es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido.

R_{12} es $-H$, $-OH$, un alquil menor, un alquil menor sustituido, un alcoxi menor, un alcoxi menor sustituido, $-O-C(O)-(alquil\ menor)$, $-O-C(O)-(alquil\ menor\ sustituido)$, $-O-CH_2-O-(alquil\ menor)$ $-SCH_2-O-(alquil\ menor)$.

35 R_{13} es $-H$, $-CH_3$, o juntos con R_{14} , $-CH_2-$.

R_{14} es $-H$, $-OH$, alcoxi menor, $-O-C(O)-(alcoxi\ menor)$, alcoxi menor sustituido, $-O-C(O)-(alquil\ menor\ sustituido)$, $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-OCH_2-O-(alquil\ menor)$, $-O-CH_2-S-(alquil\ menor)$, o junto con R_{20} , un doble enlace.

40 R_{15} $-H$, acil menor, alquil menor, alquil menor sustituido, alcoximetil, alquitiometil, $-OC(O)-O(alquil\ menor)$, $-OC(O)-O(alquil\ menor\ sustituido)$, $-OC(O)-NH(alquil\ menor)$ o $-OC(O)-NH(alquil\ menor\ sustituido)$.

R_{16} es fenil o fenil sustituido.

45 R_{17} es $-H$, acil menor, acil menor sustituido, alquil menor, alquil menor sustituido, (alcoxi menor)metil o (alquil menor)tiometil.

R_{18} $-H$, $-CH_3$, o tomados conjuntamente con R_{17} y los átomos de carbono a los que están unidos R_{17} y R_{18} , un anillo heterocíclico no aromático con cinco o seis miembros.

50 R_{19} es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo fenil, un grupo fenil sustituido.

R_{20} es $-H$ o un halógeno.

55 R_{21} es $-H$, alquil menor, alquil menor sustituido, acil menor o acil menor sustituido.

Preferiblemente, las variables en las fórmulas estructurales (VIII) y (IX) están definidas como sigue: R_{10} es fenil, *Pert*-butoxy, $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-S-CH(CH_3)_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-O-CH(CH_3)$, $-NH-CH(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ o *para*-clorofenil; R_{11} es fenil, $(CH_3)_2CHCH_2-$, 2-furanil, ciclopropil o *para*-toluil; R_{12} es $-H$, $-OH$, CH_3CO- o $-(CH_2)_2-N$ -morfolino; R_{13} es metil o R_{13} y R_{14} juntos, son $-CH_2-$;

60

R_{14} es $-H$, $-CH_2SCH_3$ o $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$; R_{15} es CH_3CO- ;

R_{16} es fenil, R_{17} $-H$ o R_{17} y R_{18} juntos son $-O-CO-O$;

65

R_{18} es $-H$; R_{20} es $-H$ o $-F$; y R_{21} es $-H$, $-C(O)-CHBr-(CH_2)_{13}-CH_3$ o $-C(O)-CH_2-CH(OH)-COOH$, $-C(O)-CH_2-O-C(O)-CH_2CH(NH_2)-CONH_2$, $-C(O)-CH_2-O-CH_2CH_2OCH_3$ o $-C(O)-O-C(O)-CH_2CH_3$.

ES 2 356 379 T3

Un análogo de taxol puede estar unido a o ser independiente de un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una poliacrilamida. Un ejemplo de un polímero de este tipo se muestra en la figura 26. El término "análogo taxol" como se utiliza aquí, incluye tales polímeros.

5 Los compuestos descritos son potenciadores de la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del taxol. Un compuesto potencia la actividad anti-cáncer del taxol o análogo del taxol cuando la actividad del taxol o análogo del taxol es mayor cuando se administró en combinación con el compuesto que cuando fue administrado sólo. El grado del incremento en la actividad depende de la cantidad del compuesto administrado. Los componentes de la presente invención pueden por lo tanto ser usados en combinación con el taxol o análogos del taxol para tratar sujetos con cáncer.
10 Ejemplos incluyen cáncer de colon, cáncer pancreático, melanoma, cáncer renal, sarcoma, cáncer de pecho, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, y cáncer cervical.

Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un humano, pero también puede ser un animal según la necesidad del tratamiento del veterinario, p.e, animales de compañías (p.e, perros, gatos, y similares), animales de granja (p.e, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares), y animales de laboratorio (p.e, ratas, ratones, cobayas y similares).
15

En referencia al logro del potenciamiento de la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del taxol, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y de una cantidad efectiva de taxol o análogo de taxol son administradas al sujeto. Respecto al taxol o al análogo de taxol, una "cantidad efectiva" es una cantidad en la que los efectos anti-cáncer son logrados. Respecto a una composición de la presente invención, una "cantidad efectiva" es la cantidad en que los mayores efectos anti-cáncer se logran cuando el compuesto es co-administrado con taxol o análogo de taxol comparado cuando el taxol o análogo de taxol se administra independientemente. El compuesto y el taxol (o análogo taxol) pueden ser co-administrados al sujeto como parte de la misma composición farmacéutica, o alternativamente, o como composiciones farmacéuticamente separadas. Cuando se administró como composiciones farmacéuticas separadas, el compuesto o la presente invención y el taxol (o análogo taxol) pueden ser administrados simultáneamente o en diferentes veces, proporcionando que los efectos potenciadores del compuesto sean retenidos.
20
25

La cantidad de compuesto y taxol (o análogo de taxol) administrado al sujeto dependerá del tipo y de la severidad de la enfermedad o condición y de las características del sujeto, tal como salud, edad, sexo, peso corporal, y tolerancia a los medicamentos. Dependerá por tanto del grado, severidad y tipo de cáncer. El farmacéutico cualificado será capaz de determinar las apropiadas dosis que dependen de estos y otros factores. Las dosis efectivas para el taxol y análogo de taxol son bien conocidas y está típicamente en el rango entre 1 mg/mm² por día y sobre 1000 mg/mm² por día, preferiblemente entre 10 mg/mm² por día y 500 mg/mm² por día. Cantidades efectivas del componente de la presente invención está en el rango entre 1 mg/mm² por día y 10 gramos/mm² por día, y preferiblemente entre 10 mg/mm² por día y 5 gramos/mm².
30
35

Los compuestos descritos son administrados por cualquier ruta, incluyendo, por ejemplo, cápsulas orales, suspensiones o grajeas, o administración parental. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, administración sistémica, tal como por inyección intramuscular, intravenosa subcutánea, o intraperitoneal. Los compuestos pueden también administrarse oralmente (p.e, alimento), tópicamente, por inhalación (p.e, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales), o rectalmente, dependiendo del tipo de cáncer que sea tratado. La administración parenteral u oral son los métodos preferidos de administración. Las rutas adecuadas de administración de taxol o análogos de taxol son bien conocidas en la técnica e incluyen la administración parenteral, como se describe arriba para los compuestos de la presente invención. Las rutas adecuadas de administración para el taxol y análogos del mismo son bien conocidas e incluyen la administración oral y parenteral *Inter Alia*.
40
45

Los compuestos descritos pueden ser administrados al sujeto en conjunción con un portador farmacéuticamente aceptable como parte de la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer. La formulación del compuesto que es administrado variará según la ruta de administración seleccionada (p.e, solución, emulsión, cápsula). Adecuados portadores farmacéuticos podrían contener ingredientes inertes que no interactúan con el compuesto. Las técnicas de formulación farmacéutica Standard pueden ser empleadas, tal como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Portadores adecuados farmacéuticos para la administración parenteral incluyen por ejemplo, agua esterilizada, suero fisiológico, suero bacteriostático (suero en contenido 0.9% mg/ml benzil alcohol), disolución buffer salina fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similar. Los métodos de encapsulamiento de composiciones (tales como recubrimientos de gelatina dura o ciclodestrano) son bien conocidos en la técnica (Baker *et al*, "Controlled Release of Biological Active Agerits", John Wiley and Sons, 1986). Formulaciones adecuadas para el taxol y análogos del taxol son bien conocidas en el arte.
50
55

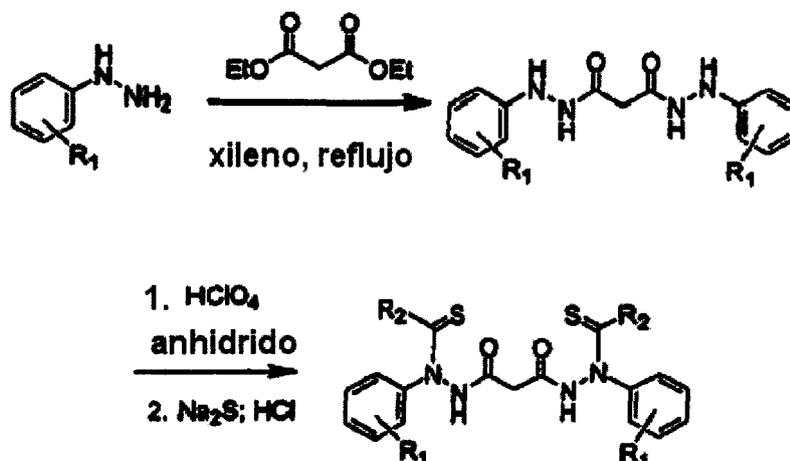
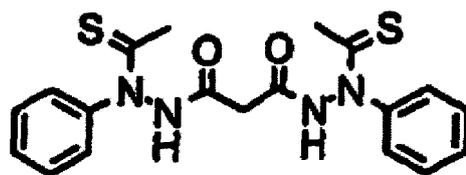
Los compuestos descritos pueden ser descritos de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos 1-12 y también de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud pendiente provisional US titulada SYNTHESIS OF TAXOL ENHANCERS, U.S. Solicitud Provisional n° 60/304, 318, entregada el 10 de Julio de 2001.
60

La presente invención está ilustrada por los siguientes ejemplos, que no tienen limitación de ninguna manera.

65

Ejemplificación

Ejemplo 1

25 *Preparación de N-Malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidracida]*

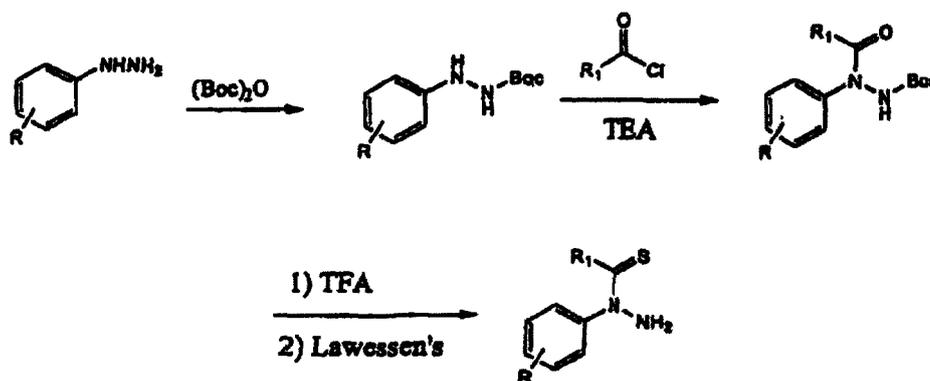
35

Una mezcla de fenilhidracida (30 ml) y etil malonato (en xileno (150 ml)) fue calentada al reflujo durante la noche. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Los precipitados fueron recogidos por filtración y lavados con etano para dar N-malonil-bis(N'-fenilhidracida) en forma de un sólido blanco (14 g). La hidracida (3.4 g) fue suspendida en anhídrido acético (30 ml) y enfriado en baño de hielo. A ello se añadió ácido perclórico dropwise (57% en agua, 3 ml). La mezcla de reacción se volvió a la solución clara inicial y entonces rápidamente se solidificó. Después de permanecer a temperatura ambiente durante una hora, el éter (50 ml) fue añadido. El gel resultante fue filtrado y lavado con éter (2x00 ml) para dar sales de perclorato en forma de sólido blanco (5.7 g). Las sales fueron introducidas en acetona y se añadió como gel durante 5 min en Na_2S (0.6 M en agua, 90 ml) en el agitador a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción fue acidificada con HCl (c) proporcionando un gel amarillo. El sólido fue recogido a través del filtrado y lavado con agua (20 ml) y éter (2x25 ml) para dar N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidracida] como un sólido blanco crudo (3.6 g). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 11.5 (m, 2H); 7.5 (m, 10 H); 3.2 (m, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.5 (s, 3H). MS calcd (400.1); Encontrado: 423.1 (m+Na)+.

40

45

50 Ejemplo 2



ES 2 356 379 T3

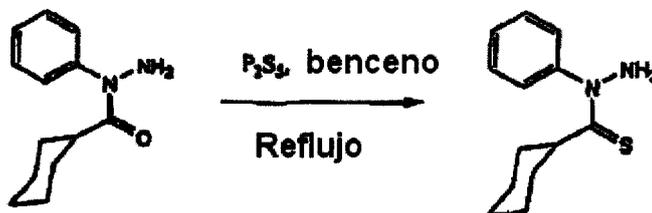
Preparación de Ácido Tiociclohexanoico N-fenilhidracida

El fenil hidracida (5.4 g, 50 mmol) fue disuelto en diclorometano seco (50 ml) en 250 ml en el fondo de un matraz redondo. El Di-tert-butil bicarbonato (10.9 g, 50 mmol) fue entonces añadido con agitado a 0°C. La solución resultante fue agitada bajo un reflujo durante 3 horas. La eliminación de los compuestos volátiles a baja presión proporcionó un sólido incoloro, que fue lavado con hexano y secado en vacío. 10 g (rendimiento 96%) del producto fue obtenido como un sólido incoloro, que puede ser usado en el próximo paso sin una purificación posterior. 2.5 g (12 mmol) de este material fue disuelto en piridina seca (5 ml). El cloro ciclohexanocarboxil (2.0 ml, 15 mmol) fue entonces añadido lentamente a 0°C. La solución roja fue agitada a 0°C durante media hora y la suspensión amarilla resultante fue agitada a tr (tiempo real) por 3 horas antes de añadirse en el hielo-H₂O (100 ml). El producto precipitado fue recogido por filtración y lavado con H₂O. Después de un recristalización de EtOH/H₂O, 3.63 g (95%) de N-fenil-N-ciclohexil-N'-tert-butoxicarbonilhidracida fue obtenida como un polvo blanco; mp 414-143°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.9-2.3 (m, 11H), 1.4 (s, 9H), 6.9 (br, 1H), 7.4 (m, 5H) ppm.

A la solución de N-fenil-N-ciclohexil-N'-tert-butoxicarbonilhidracida (1.1 g, 3.46 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a 0°C. La solución resultante fue agitada a 0°C durante media hora. Los componentes volátiles fueron eliminados a presión reducida para proporcionar un jarabe, que se volvió en un sólido; este material fue brevemente mezclado con NaOH 2N (5 ml) frío durante unos pocos minutos a 0°C. El producto sólido fue entonces recogido por filtración y recristalizado por el hexano que proporciona ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.6 g, 80% rendimiento) como un polvo blanco; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.8-3.2 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.0-7.7 (m, 5H); ESMS calcd (C₁₃H₁₈N₂O):218.3; encontrado: 241.1 (M+Na)+.

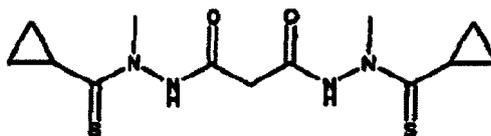
Una mezcla de ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.25 g, 1.15 mmol) y Lawesson's Reagent (0.46 g, 1.15 mmol) en tolueno seco (20 ml) fue agitada bajo reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de una columna corta de gel de sílice (5 g) que fue prelavada con benceno. La eliminación del benceno proporcionó un producto crudo como un sólido que fue purificado por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1 v/v) como eluato. 0.15 g (60%) de ácido tiociclohexanoico N-fenilhidracida fue obtenido como una sólido blanco crudo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-2.4 (m, 11H), 5.65 (br, 1H), 7.1-7.6 (m, 5H), ESMS calcd (C₁₃H₁₈N₂S):234.1; encontrado: 235.1 (M+H)+.

Ejemplo 3



Para una solución agitada de ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.1 g, 0.45 mmol) en benceno seco (5 ml) fue añadido P2S₅ (0.2 g, 0.45 mol). La suspensión resultante fue calentada a reflujo por 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con benceno (5 ml) y se filtró en una columna corta de gel de sílice (2 g), lavada con benceno y 2:1 hexano/EtOAc (15 ml). El filtrado y los lavados fueron combinados y concentrados para proporcionar un sólido. El cristalizado del hexano proporciona un ácido intermedio tiociclohexanoico N-fenilhidracida como un sólido blanco crudo; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-2.4 (m, 11H), 5.65 (br, 1H), 7.1-7.6 (m, 5H), ESMS calcd (C₁₃H₁₈N₂S):234.1; encontrado: 235.1 (M+H)+.

Ejemplo 4



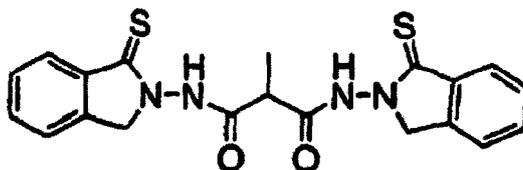
El bromuro de ciclopropil (4.8 g, 40 mmol) fue añadida en 50 ml de solución anhidro THF conteniendo polvo de magnesio (1.1 g, 45 mmol), agitado durante 30 min, y refluído por otros 30 min. Después fue enfriado, y la solución de reacción clara fue añadida a disulfida de carbón (4 ml, 67 mmol) a 0°C, y agitada durante 30 min tr. La mezcla resultante fue entonces añadida en metilhidracida (8 ml, 150 mmol) a 0°C y agitada durante otras 2 horas. A esta solución se añadió agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La solución orgánica fue concentrada a un mínimo

ES 2 356 379 T3

volumen, y sometida a una cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 etil acetato: hexanos; etil acetato) para dar ácido carboxílico tiociclopil N1-metil hidracida (2.8 g, 55%). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.21 (br, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). ESMS calcd ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$): 130.1; encontrado: 131.1 (M+H)⁺. A la solución hidracida EtOAc (2.8 g, 22 mmol, 40 ml) que contiene TEA (2.2 g, 22 mmol) se añadió solución EtOAc cloro malonil (1.6 g, 11 mmol, 4 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción fue agitada a tr durante 20 min. 20 ml de agua fue añadida para apagar la reacción, y la capa de EtOAc fue lavada continuamente dos veces con agua (20 ml x 2). La solución EtOAc fue concentrada a un mínimo volumen, y sometida a la cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 1:1-1:2 hexanos: etil acetato) para dar SBR-11-5685 (2.1 g, rendimiento 60%). (2.1 g, rendimiento 60%). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.01-8.95 (m, 2H), 3.78-3.41 (m, 6H), 2.34-0.82 (m, 10H). ESMS calcd ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 328.1; encontrado: 327 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

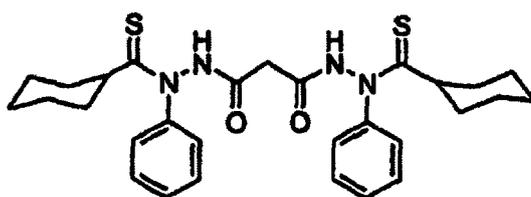
15 *Preparación de 2-Metilmalonil-bis(2-Amino-2,3-dihidro-isoindole-1-tiona)*



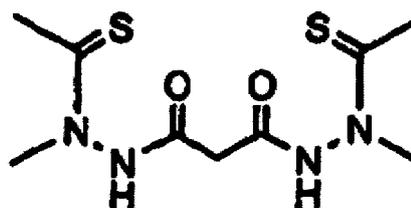
25 El 2-carboxibenzaldehído (150 mg, 1 mmol) y ácido carbazico (132 mg, 1 mmol) en 40 ml de metanol fue agitado a temperatura ambiente durante 4 horas. A esta solución se le añadió Pd/C (60 mg, conteniendo 50% H_2O), la reacción se dio bajo una atmósfera de H_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue sometido a la cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente 20% a 50%, EtOAc en hexanos) para obtener 50 mg de producto $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.71-7.45 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 1.61 (s, 9H). El producto resultado fue disuelto en CF_3COOH (5 ml), agitado durante 30 min. El CF_3COOH fue evaporado, y el residuo fue sometido a la cromatografía en columna de gel de sílice, (eluyente: 50% a 0%, hexanos en EtOAc) para dar 2-amino-2, 3-dihidro-isoindol-1-uno (26 mg) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.39 (m, 4H), 4.54 (s, 2H). MS: 149 (M+H)⁺. La tiolación subsecuente de Lawesson y emparejamiento DCC con el ácido 2-metilmalónico bajo las condiciones descritas arriba, proporcionaron 2-metilmalonil-bis(2-amino-2, 3-dihidroisoindole-1-tiona) como un polvo amarillo. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, 2H), 8.21-7.51 (m, 8H), 5.15 (s, 4H), 1.62 (s, 3H); ESMS calcd ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 410.09; encontrado: 411.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

40 Los siguientes compuestos mostrados debajo fueron preparados por los procedimientos descritos arriba. El dato analítico es proporcionado para estos compuestos:



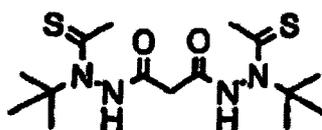
50 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.9-1.8 (m, 22H), 3.1-3.5 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H), 11.1-11.7 (ms, 2H) ppm; ESMS calcd ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 536.3; encontrado: 537.3 (M+H)⁺.



65 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.6-3.4 (m, 8H), 2.7-2.5 (m, 6H), ESMS calcd ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 276.1; encontrado: 274.9 (M+H)⁺.

ES 2 356 379 T3

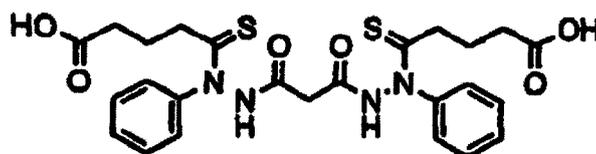
5



10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.63 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.25 (s, 18H). MS calcd ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 360.2; encontrado: 383.1 (M+Na)+.

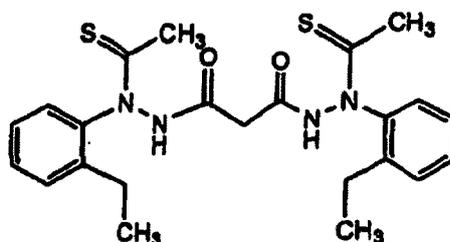
15



20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.3 (m, 10H); 3.2 (m, 2H); 2.45(t, J=7.4 Hz, 4H); 2.21 (t, J=7.4 Hz, 4H); 1.90 (m, 8H). MS calcd ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 544.15; encontrado: 567.2 (M+Na)+.

25

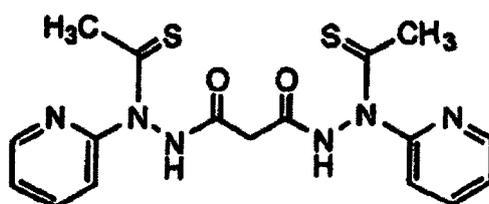


30

35

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8-7.4 (br s, 8H); 3.75-3.5 (m, 2H); 3.95-3.8 (m, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.4 (m, 6H). ESMS calcd ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 456.2; encontrado: 479.2 (M+Na).

40

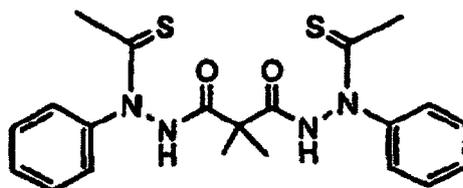


45

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.3-8.05 (m, 4H), 7.75 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.1 (brs, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.38 (s, 6H). ESMS calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 402.1. Encontrado: 403.1 (M+H)+.

55



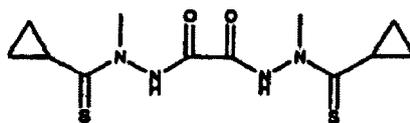
60

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38 (m, 10 H), 2.40 (s, 6H), 1.5-1.6 (6H); ESMS calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 564.1; Encontrado: 565.2 (M+H)+.

65

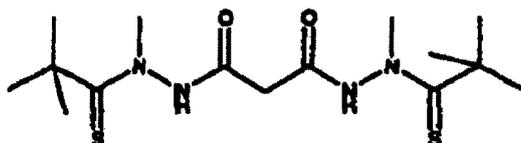
ES 2 356 379 T3

5



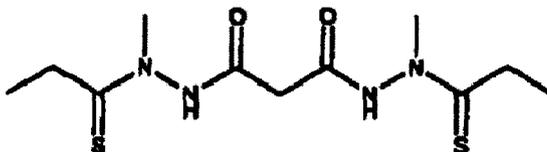
El método fue el mismo que el usado en la síntesis de 4738, el cloruro oxalil fue utilizado en vez del bicloruro malonil. ¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 11.95 (s, 2H), 7.48-7.07 (m, 10H), 3.52 (s, 6H). ESMS caclcd (C₁₈H₁₈N₄O₂S₂): 386.09; encontrado: 387 (M+M)+.

15



¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.66-8.83 (m, 2H), 3.73-3.23(m, 6H), 2.10-1.20 (m, 20H). ESMS caclcd (C₁₅H₂₈N₄O₂S₂): 360.17; encontrado: 359 (M-H)+.

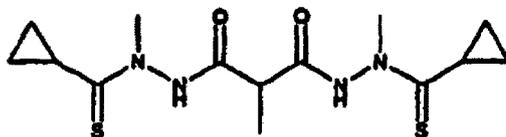
25



30

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.66-3.42 (m, 6H), 2.84-2.58 (m, 4H), 1.40-1.19 (m, 6H). ESMS caclcd (C₁₁H₂₀N₄O₂S₂): 304.10; encontrado: 303 (M-H)+.

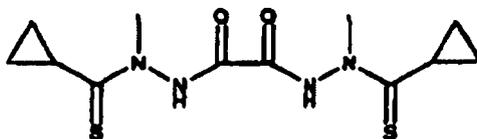
35



40

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.15-3.40 (m, 6H), 2.00-1.01 (m, 14H). ESMS caclcd (C₁₄H₂₂N₄O₂S₂): 342.12; encontrado: 341 (M-H)+.

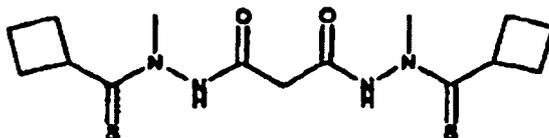
45



50

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.90-3.18 (m, 6H), 2.11-0.91 (m, 10H). ESMS caclcd (C₁₂H₁₈N₄O₂S₂): 314.09; encontrado: 313(M-H)+.

55



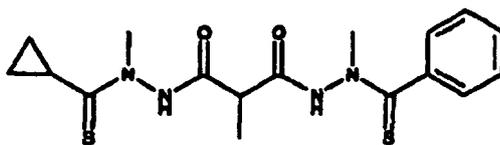
60

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.08-9.01 (m, 2H), 3.68-3.20 (m, 6H), 2.69-1.12 (m, 16H). ESMS caclcd (C₁₅H₂₄N₄O₂S₂): 356.13; encontrado: 355 (M-H)+.

65

ES 2 356 379 T3

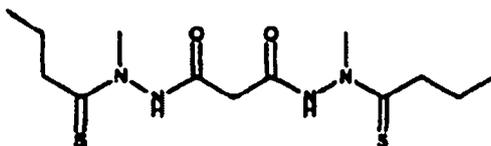
5



10

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.22-9.41 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 5H), 3.82-3.02 (m, 6H), 2.38-0.82 (m, 7H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 364.10; encontrado: 363 (M-H)+.

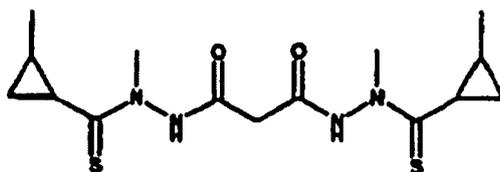
15



20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.03-9.02 (m, 2H), 3.71-3.42 (m, 6H), 2.80-0.81 (m, 16H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 332.13; encontrado: 331 (M-H)+.

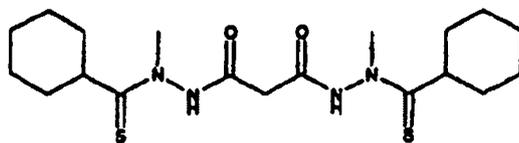
25



30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.78-3.08 (m, 6H), 1.90-0.81 (m, 18H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 356.13; encontrado: 355 (MH)+.

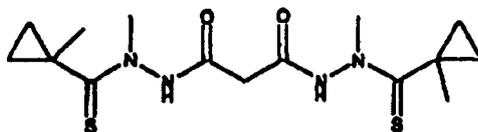
35



40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.00-8.79 (m, 2H), 3.65-3.07 (m, 6H), 2.79-1.08 (m, 24H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 412.20; encontrado: 411 (M-H)+.

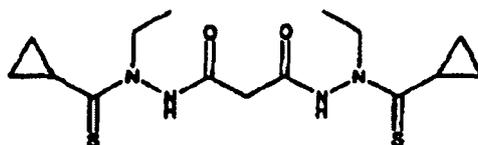
45



50

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8 9.79 (br, 2H), 3.79-3.41 (m, 6H), 1.60-0.75 (m, 18H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 356.13; encontrado: 355 (M-H)+.

55

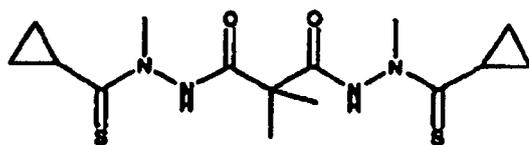


60

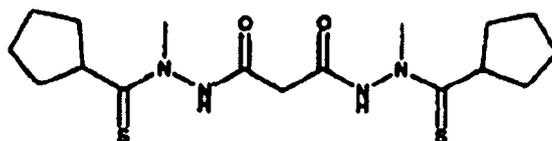
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.03-9.14 (m, 2H), 4.21-3.39 (m, 4H), 2.20-0.76 (m, 18H). ESMS cacl'd ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 356.13; encontrado: 355 (M-H)+.

65

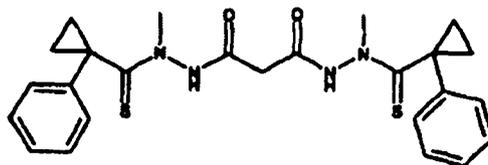
ES 2 356 379 T3



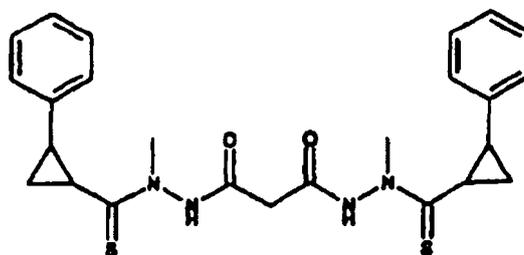
10 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.57 (br, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.95 (m, 6H), 1.96-0.81 (m, 10H). ESMS cacl'd (C₂₅H₃₆N₄O₂S₂): 440.13; encontrado: 439 (M-H)+.



20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.09-8.95 (m, 2H), 3.78-3.05 (m, 6H), 2.04-1.22 (m, 20H). ESMS cacl'd (C₁₇H₂₈N₄O₂S₂): 384.17; encontrado: 383 (M-H)+.



30 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.09-8.51 (m, 2H), 7.41-7.01 (m, 10H), 3.62-3.02 (m, 6H), 1.78-1.03 (m, 10H). ESMS cacl'd (C₂₅H₂₈N₄O₂S₂): 480.17; encontrado: 479 (M-H)+.



40 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.09-8.81 (m, 2H), 7.51-7.11 (m, 10H), 3.80-3.06 (m, 6H), 2.92-1.53 (m, 10H). ESMS cacl'd (C₂₅H₂₈N₄O₂S₂): 480.17; encontrado: 479 (M-H)+.

50

Ejemplo 7

55 El Compuesto (1) Potencia la Actividad Anti-Cáncer de Paclitaxel *in vivo* (modelo de Injerto Heterólogo Humano: Carcinoma Humano De pecho MDA-435 en ratones desnudos.

Procedimiento General del Estudio Anti-Tumor in vivo

60 El efecto potenciador de los compuestos novedosos anti-cáncer *in vivo* fue valorado en ratones con tumores utilizando un ensayo de inhibición de crecimiento del tumor. Las células tumorales fueron implantadas mediante la inyección subcutánea de la célula tumoral en suspensión en el costado del ratón. El tratamiento del tumor con el compuesto experimental y el Paclitaxel empezó después de que la formulación final para la solución dosificadora fue de 5% EtOH, 5% CrEL, 4.5% Dextrosa, y 85.5% agua.

65 La Solución Dosificadora (Volumen de Dosis: 0.01 ml/gram=10 ml/kg) fue inyectada intravenosamente en los ratones portando tumor humano de pecho MDA-435.

ES 2 356 379 T3

Protocolo

Ratones: CD-1 nu/un hembra (n=5/grupo)

5 Tumor: MDA-435 (carcinoma Humano de pecho)

Implantación: 5×10^6 células/ratón

10 Formulación: 5% Cremofor EL, 5% etanol, y 4.5% glucosa en solución de agua.

Dosificación: 4 semanalmente.

15

Grupo	Tratamiento de Medicación (Dosis)
1	Único Medio
2	Paclitaxel (15mg/kg)
3	Compuesto (1) 25 (mg/kg)
20 4	Paclitaxel (15mg/kg) + Compuesto (1) 25 (mg/kg)

20

Resultados

25

La figura 1 muestra los efectos del Compuesto (1) de la potenciación de la actividad anti-tumor de Paclitaxel (Taxol). Como se aprecia en la figura 1, el Compuesto (1) potenció significativamente la actividad anti-tumor del Paclitaxel en el tumor humano de pecho MDA-435 en ratas desnudas. La figura 2 muestra los efectos del Compuesto (1) y el Paclitaxel en el peso corporal de ratas desnudas portadoras de tumor humano de pecho MDA-435. Como se ve en la figura 2, el Compuesto (1) potenció significativamente la actividad anti-tumor de Paclitaxel sin aumentar la toxicidad.

30

Durante esta invención, se ha mostrado y descrito las referencias a las realizaciones preferidas de las mismas que serán entendidas por especialistas en la técnica en la que varios cambios en la forma y detalles podrían realizarse en ellas sin apartarnos del objetivo de la invención presentada y adjuntas en las reivindicaciones.

35

40

45

50

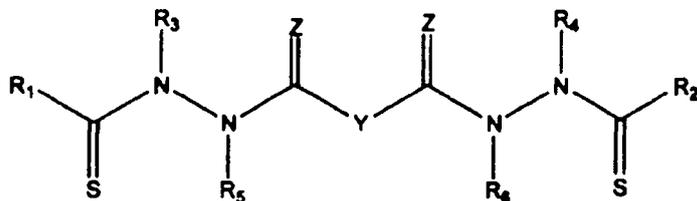
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

Y es un enlace covalente, grupo fenileno o grupo hidrocarbilo de cadena lineal sustituido o no sustituido, o;

Y junto con ambos grupos $>C=Z$ a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

R_1 es un grupo alifático, grupo alifático sustituido, grupo heterocíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático sustituido;

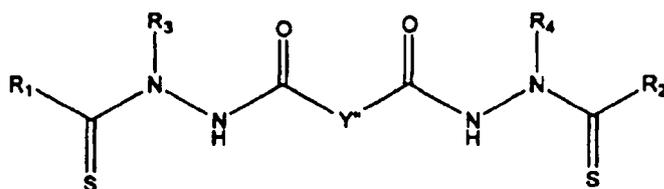
R_2 - R_4 son independientemente -H, un grupo alifático, grupo alifático sustituido, grupo heterocíclico no aromático, grupo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo arilo, grupo arilo sustituido, o R_1 y R_3 tomados junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o R_2 y R_4 tomados juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente fusionado a un anillo aromático;

R_5 - R_6 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido; y

Z es =O o =S;

siempre que cuando Y es $-\text{CH}_2-$, R_3 y R_4 son ambos fenil y R_5 - R_6 son ambos -H, entonces R_1 y R_2 no son ambos metil.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde Y'' es un enlace covalente o $-\text{CH}_2-$.

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R_3 y R_4 son ambos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1 - C_{20} , un grupo alquil de cadena lineal o ramificada sustituido C_1 - C_{20} , un grupo alquil cíclico C_3 - C_8 o un grupo alquil cíclico sustituido C_3 - C_8 .

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R_3 y R_4 son ambos metil o etil.

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido.

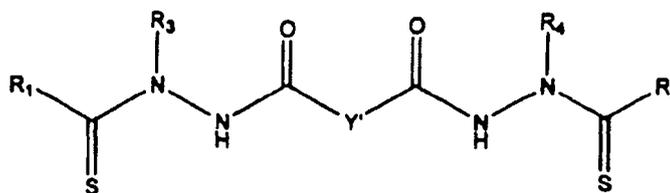
7. El compuesto de la reivindicación 2 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1 - C_{20} , un grupo alquil de cadena lineal o ramificada sustituido C_1 - C_{20} , un grupo alquil cíclico C_3 - C_8 o un grupo alquil cíclico sustituido C_3 - C_8 .

ES 2 356 379 T3

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil, 2- metilciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil.

9. El compuesto de la reivindicación 7 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alquil cíclico C_3-C_8 sustituido con al menos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} o un grupo alquil cíclico C_3-C_8 .

10. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



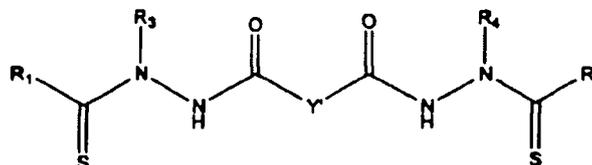
o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

Y' es un enlace covalente o $-CR_7CR_8-$; y

R_7 y R_8 son cada uno independientemente $-H$, un grupo alifático o alifático sustituido, o R_7 es $-H$ y R_8 es un grupo aril sustituido o no sustituido, o R_7 y R_8 juntos son un grupo alquileo sustituido o no sustituido C_2-C_6 .

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} , un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} sustituido, un grupo alquil cíclico C_3-C_8 o un grupo alquil cíclico C_3-C_8 sustituido; R_3 y R_4 son ambos un metil, etil, fenil o tienil; y R_7 es $-H$ y R_8 es un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} , un grupo alquil cíclico C_3-C_8 , fenil, tienil o bencil.

12. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



donde Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$,

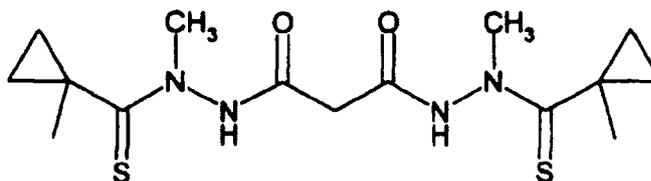
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

- a) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos $-H$;
- b) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos etil; R_7 y R_8 son ambos $-H$;
- c) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil y R_8 es $-H$;
- d) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; Y' está enlazado;
- e) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos $-H$;
- f) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil y R_8 es $-H$;
- g) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es etil y R_8 es $-H$;
- h) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es n-propil y R_8 es $-H$;
- i) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos metil;
- j) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos etil; R_7 y R_8 son ambos $-H$;
- k) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 es metil y R_4 es etil; R_7 y R_8 son ambos $-H$;

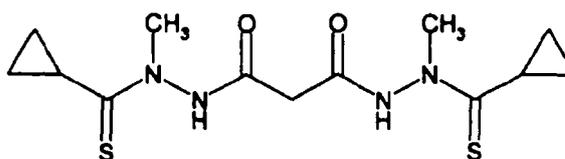
ES 2 356 379 T3

- l) R₁ y R₂ son ambos 2-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 m) R₁ y R₂ son ambos 2-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 5 n) R₁ y R₂ son ambos 1-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 o) R₁ y R₂ son ambos ciclobutil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 p) R₁ y R₂ son ambos ciclopentil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 10 q) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 r) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 15 s) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 t) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos t-butil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 u) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 20 v) R₁ y R₂ son ambos t-butil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
 w) R₁ y R₂ son ambos etil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; o
 25 x) R₁ y R₂ son ambos n-propil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la reivindicación 12 representada por la siguiente fórmula estructural:

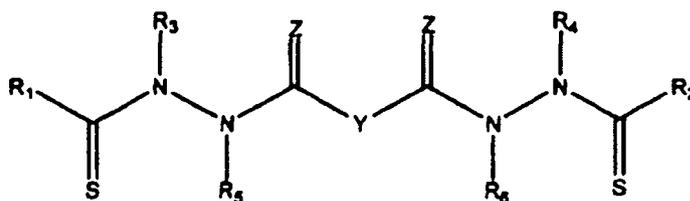


o



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. Una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



ES 2 356 379 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

Y es un enlace covalente, un grupo fenileno o un grupo hidrocarbilo de cadena lineal sustituido o no sustituido,

5 o Y, junto con ambos grupos $>C=Z$ a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

R₁ es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, o un grupo heterocíclico no aromático sustituido;

10 R₂-R₄ son independientemente -H, un grupo alifático, grupo alifático sustituido, grupo heterocíclico no aromático, grupo heterocíclico no aromático sustituido, grupo arilo o grupo arilo sustituido, o R₁ y R₃ junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o R₂ y R₄ junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente fusionado al anillo aromático;

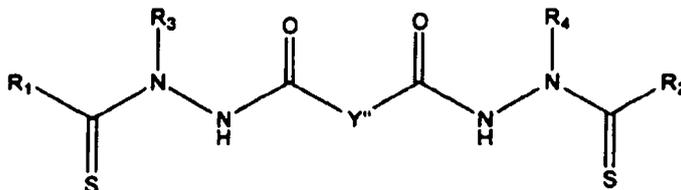
15 R₅-R₆ son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido; y

Z es =O o =S.

20

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 donde el componente está representado por la siguiente fórmula estructural:

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde Y'' es un enlace covalente o -CH₂-.

35

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 donde R₃ y R₄ son ambos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C₁-C₂₀, o un grupo alquil sustituido de cadena lineal o ramificada C₁-C₂₀, un grupo alquil cíclico C₃-C₈ o un grupo alquil cíclico C₃-C₈ sustituido.

40

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 donde R₁ y R₂ son un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

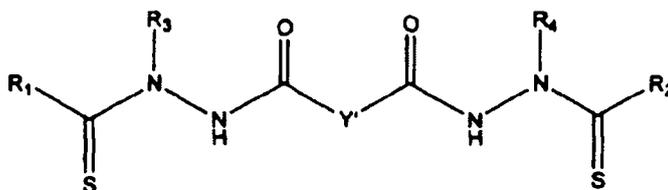
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 donde R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático y un grupo alifático sustituido.

45

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 donde R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático cíclico C₃-C₈ o un grupo alifático cíclico C₃-C₈ sustituido.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

65 Y' es un enlace covalente o -CR₇R₈, y

R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, un alifático o grupo alifático sustituido, o R₇ es -H y R₈ es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o R₇ y R₈ juntos son un grupo alquileo C₂-C₆ sustituido o no sustituido.

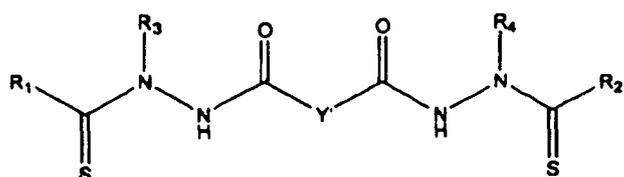
ES 2 356 379 T3

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alifático o grupo alifático sustituido y R_3 y R_4 son ambos un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} , un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} sustituido, un grupo alquil cíclico C_3-C_8 o un grupo alquil cíclico C_3-C_8 sustituido.

5 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 20 donde R_1 y R_2 son ambos un grupo alifático cíclico C_3-C_8 o un grupo alifático cíclico C_3-C_8 sustituido y R_3 y R_4 son metil, etil, fenil o tienil.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 donde R_7 y R_8 son ambos metil o donde R_7 y R_8 juntos son propileno o butileno o donde R_7 es -H y R_8 es un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C_1-C_{20} o un grupo alquil cíclico C_3-C_8 , tienil, fenil o benzil.

24. Una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente y un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

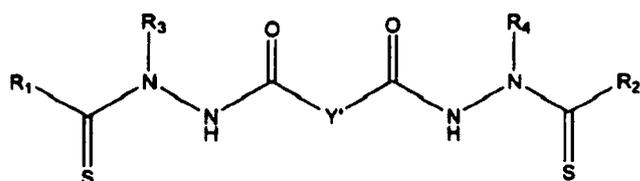
Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$;

R_1 y R_2 son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido;

30 R_3 y R_4 son ambos -H, metil o etil; y

R_7 es -H y R_8 es -H o metil.

25 25. Una composición farmacéutica comprendiendo un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



donde Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$,

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

a) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos -H;

55 b) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos etil; R_7 y R_8 son ambos -H;

c) R_1 y R_2 son ambos ciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil y R_8 es -H;

d) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; Y' es enlace;

60 e) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 y R_8 son ambos -H;

f) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es metil y R_8 es -H;

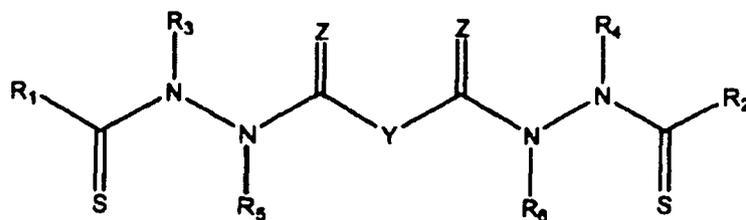
65 g) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es etil y R_8 es -H;

h) R_1 y R_2 son ambos 1-metilciclopropil; R_3 y R_4 son ambos metil; R_7 es n-propil y R_8 es -H;

ES 2 356 379 T3

- i) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos metil;
- j) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos etil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 5 k) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ es metil y R₄ es etil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- l) R₁ y R₂ son ambos 2-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- m) R₁ y R₂ son ambos 2-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 10 n) R₁ y R₂ son ambos 1-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- o) R₁ y R₂ son ambos ciclobutil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 15 p) R₁ y R₂ son ambos ciclopentil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- q) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- r) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 20 s) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- t) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos t-butil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 25 u) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- v) R₁ y R₂ son ambos t-butil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- w) R₁ y R₂ son ambos etil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;
- 30 x) R₁ y R₂ son ambos n-propil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H.

26. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

Y es un enlace covalente, un grupo fenileno o un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido,

o, Y, junto con ambos grupos >C=Z a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido; R₁ es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico no aromático sustituido,

55 R₂-R₄ son independientemente -H, un grupo alifático un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido, o R₁ y R₃ junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o R₂ y R₄ junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático fusionado opcionalmente al anillo aromático;

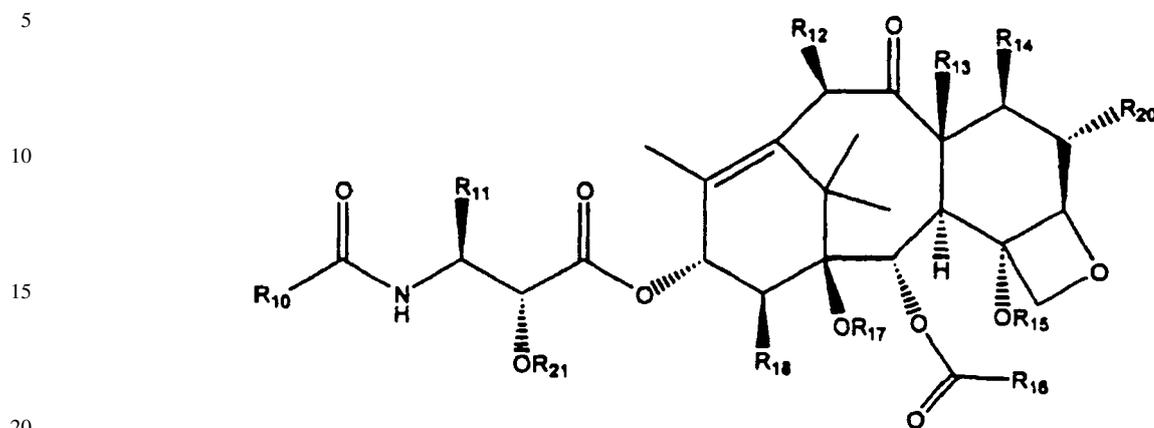
60 R₅-R₆ son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

y Z es =O o =S,

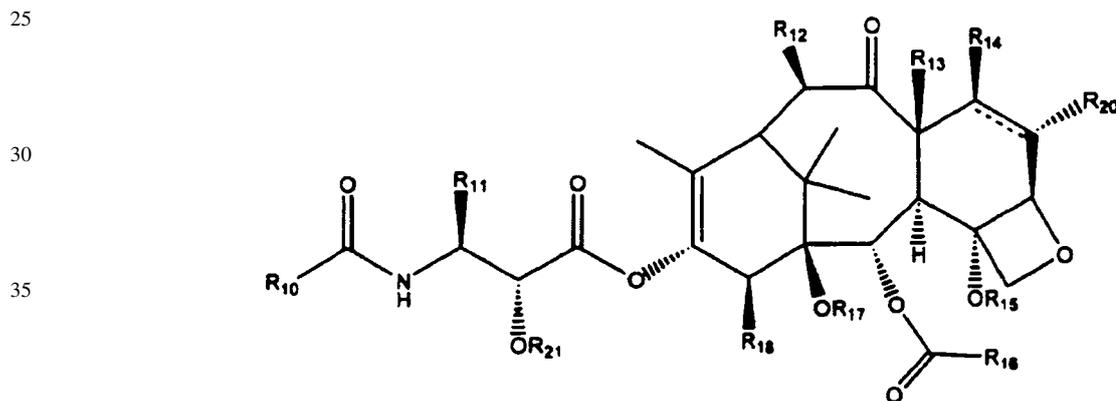
65 para usarse como potenciador de la actividad anti-cáncer del paclitaxel o un análogo del mismo.

ES 2 356 379 T3

27. Compuesto para uso según se reivindica en la reivindicación 26 donde el análogo del paclitaxel está representado por la fórmula estructural seleccionada de:



o



donde

45 R_{10} es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo fenil, un grupo fenil sustituido, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ o $-OR_{19}$;

R_{11} es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo aril o un grupo aril sustituido;

50 R_{12} es $-H$, $-OH$, alquil menor, alquil menor sustituido, alcoxi menor, alcoxi menor sustituido, $-O-C(O)$ -(alquil menor), $-O-C(O)$ -(alquil menor sustituido), $-O-CH_2-O$ -(alquil menor), $-S-CH_2-O$ -(alquil menor);

R_{13} es $-H$, $-CH_3$, o junto con R_{14} , $-CH_2$;

55 R_{14} es $-H$, $-OH$, alcoxi menor, $-O-C(O)$ -(alquil menor), alcoxi menor sustituido, $-O-C(O)$ -(alquil menor sustituido), $-O-CH_2-O-P(O)(OH_2)$, $-O-CH_2-O$ -(alquil menor), $-O-CH_2-S$ -(alquil menor) o junto con R_{20} un doble enlace;

R_{15} $-H$, acil menor, alquil menor, alquil menor sustituido, alcoximetil, alquitiometil, $-OC(O)-O$ -(alquil menor), $-OC(O)-O$ -(alquil menor sustituido), $-OC(O)-NH$ -(alquil menor) o $-OC(O)-NH$ -(alquil menor sustituido);

60 R_{16} es fenil o fenil sustituido;

R_{17} es $-H$, acil menor, acil menor sustituido, alquil menor, alquil menor sustituido, (alcoxi menor)metil o (alquil menor)tiometil;

65 R_{18} $-H$, $-CH_3$ o junto con R_{17} y los átomos de carbono donde R_{17} y R_{18} están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis miembros;

ES 2 356 379 T3

R₁₉ es un grupo alquil menor, un grupo alquil menor sustituido, un grupo fenil, un grupo fenil sustituido;

R₂₀ es -H o un halógeno; y

5 R₂₁ es -H, alquil menor, alquil menor sustituido, acil menor o acil menor sustituido,

donde el término alquil menor se refiere a un grupo alquil de cadena lineal o ramificada C₁-C₂₀ o un grupo alquil cíclico C₃-C₈.

10

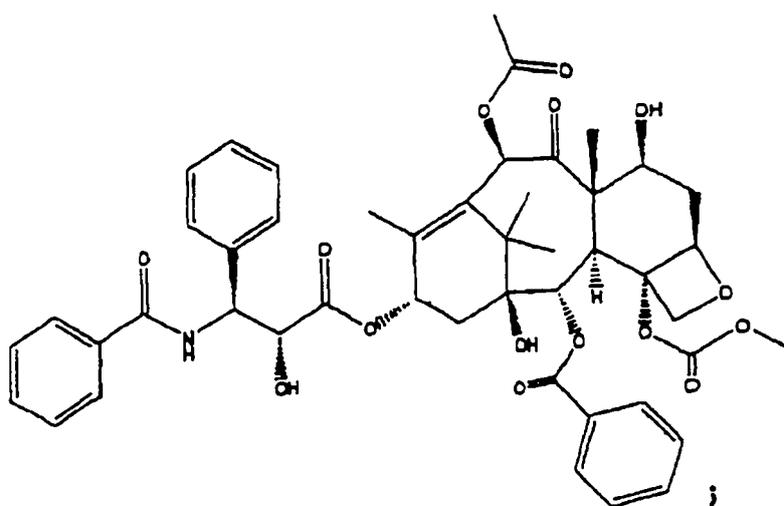
28. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 26 donde el análogo de paclitaxel está representado por la fórmula estructural seleccionada de:

15

20

25

30



35

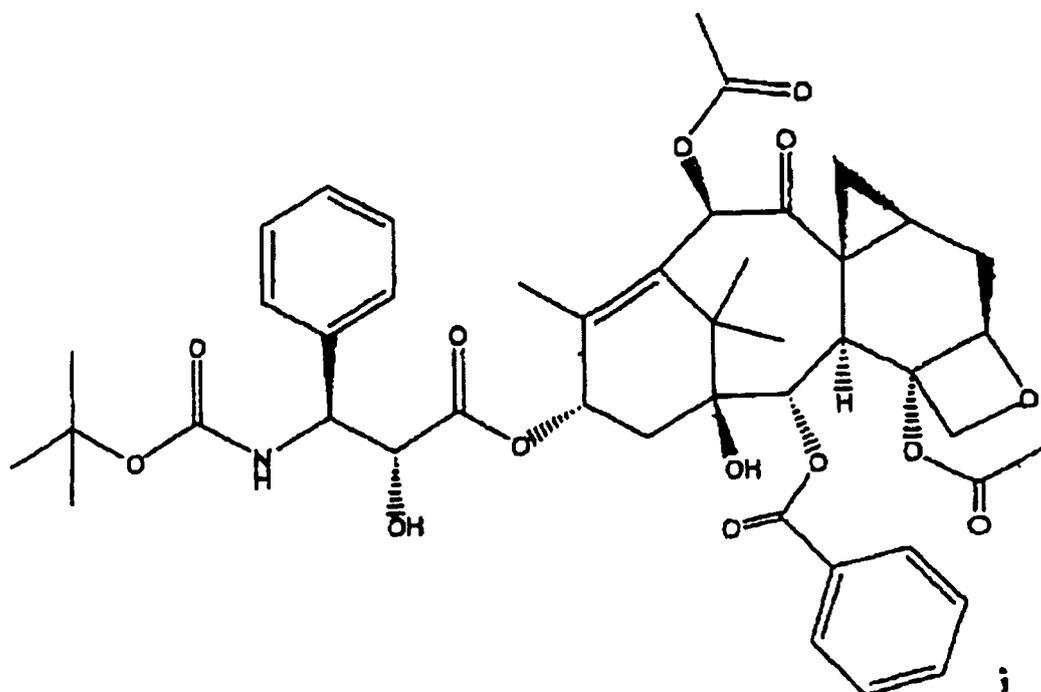
40

45

50

55

60



65

5

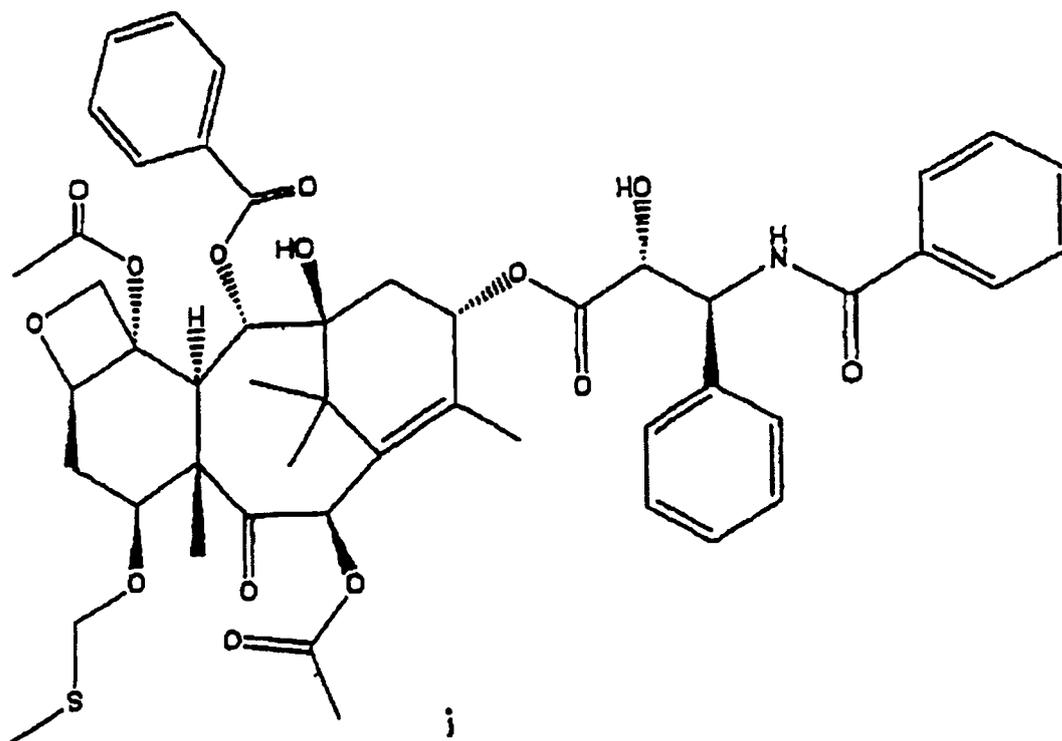
10

15

20

25

30



35

40

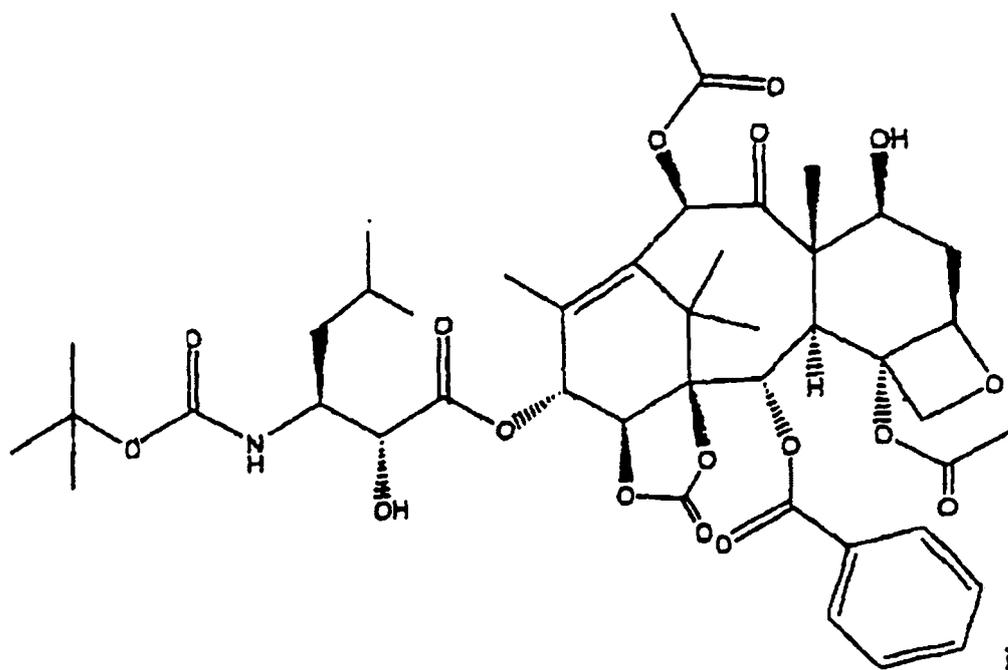
45

50

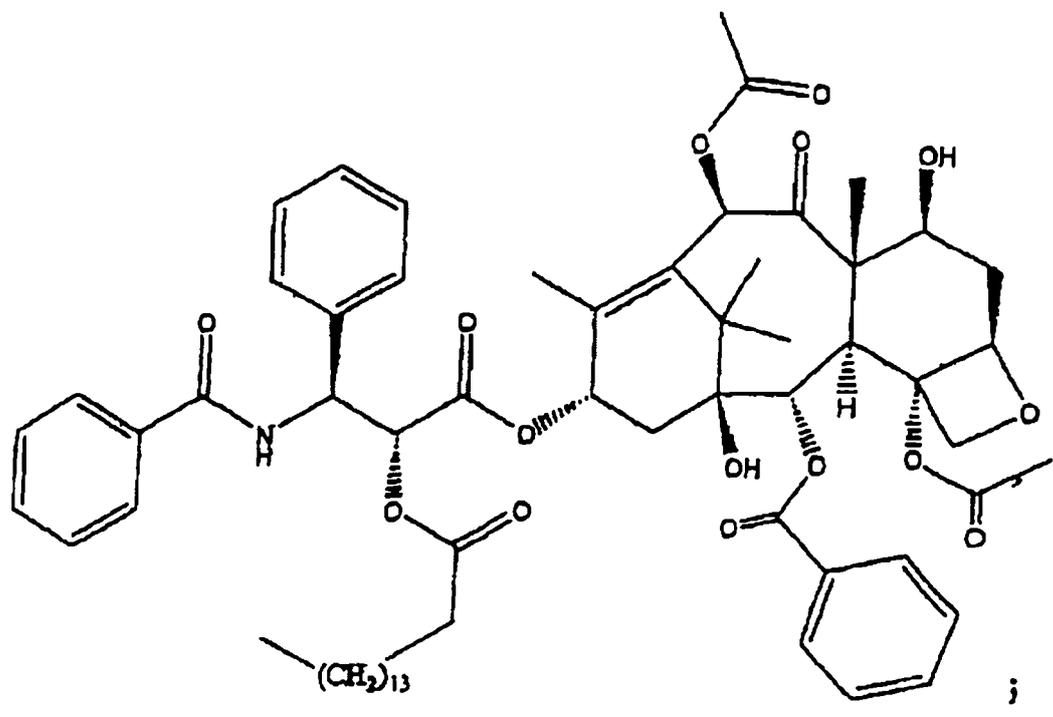
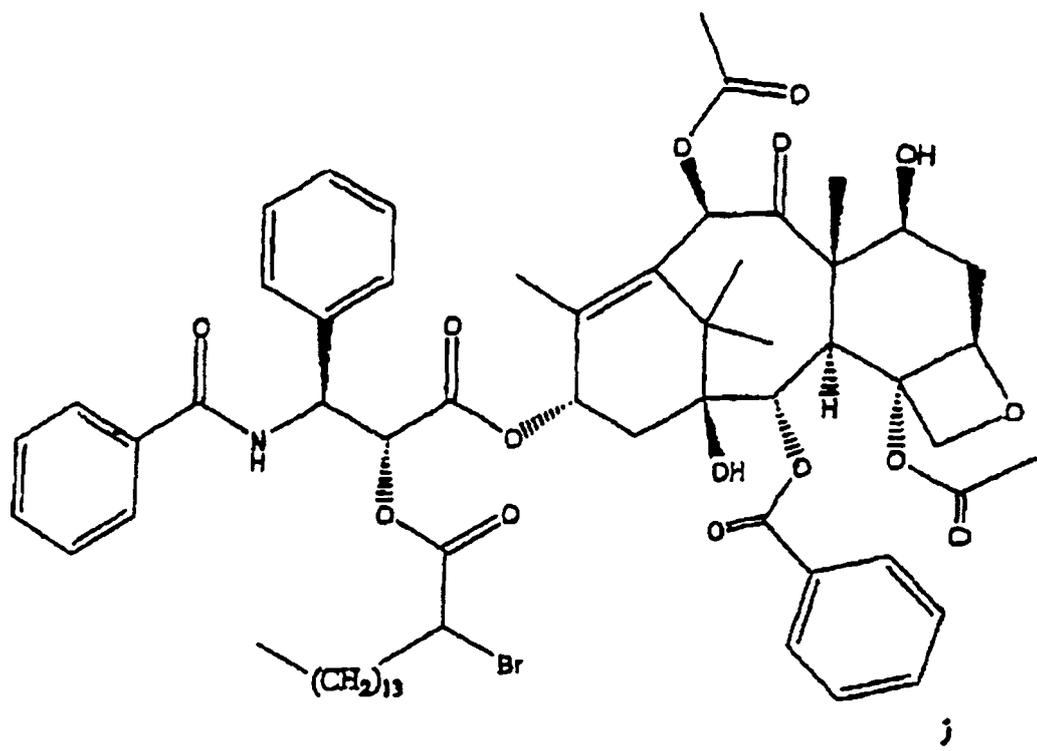
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

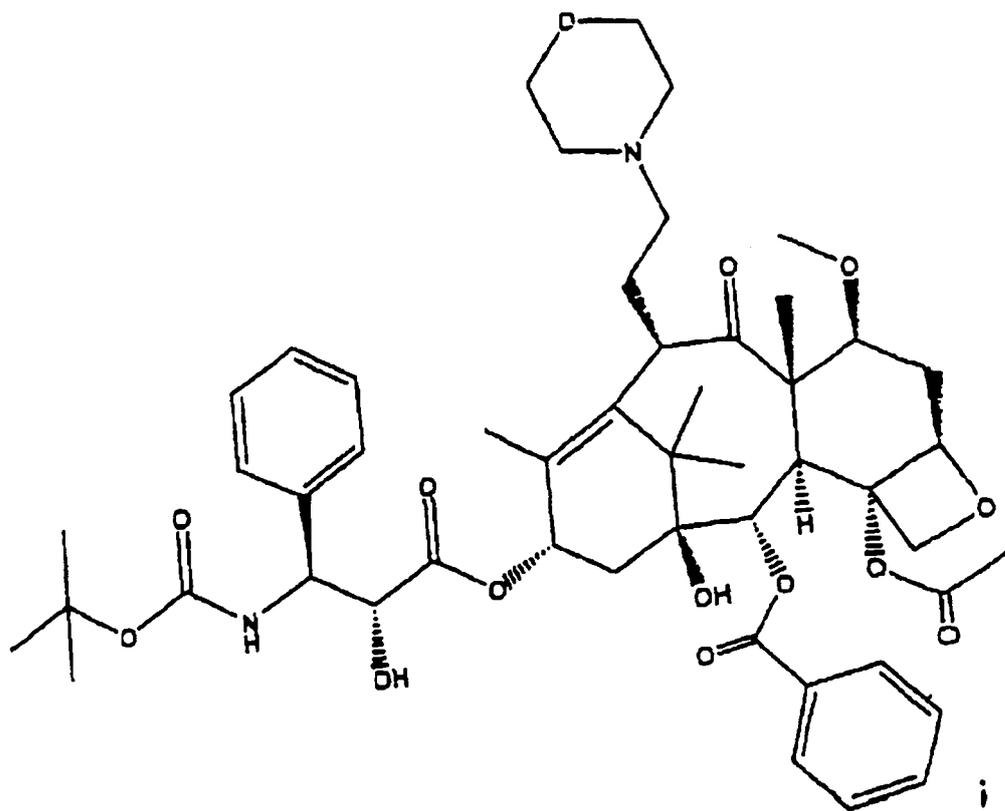
10

15

20

25

30



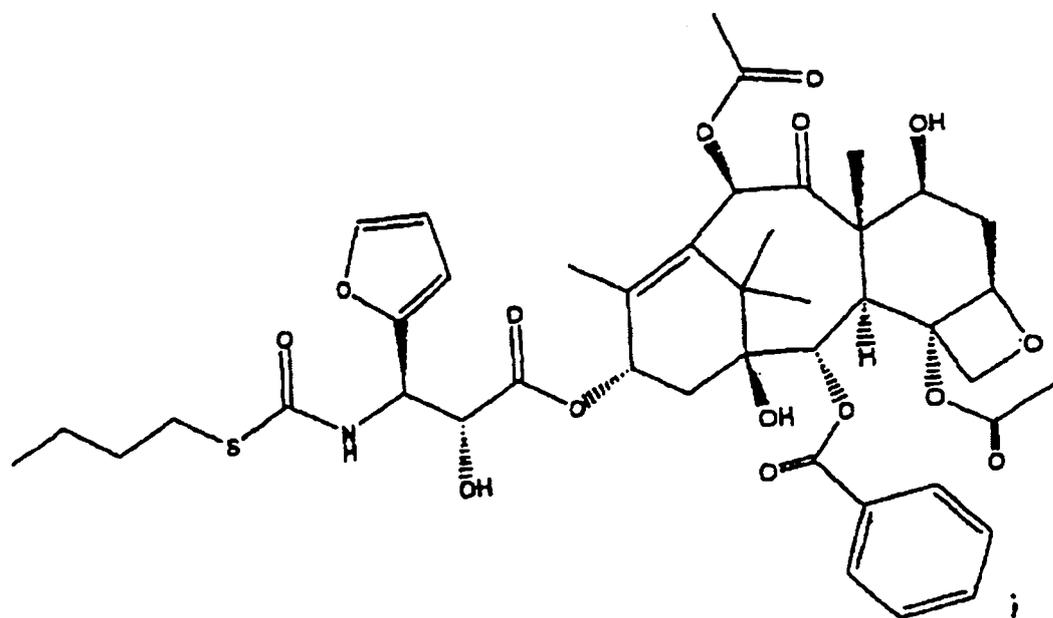
35

40

45

50

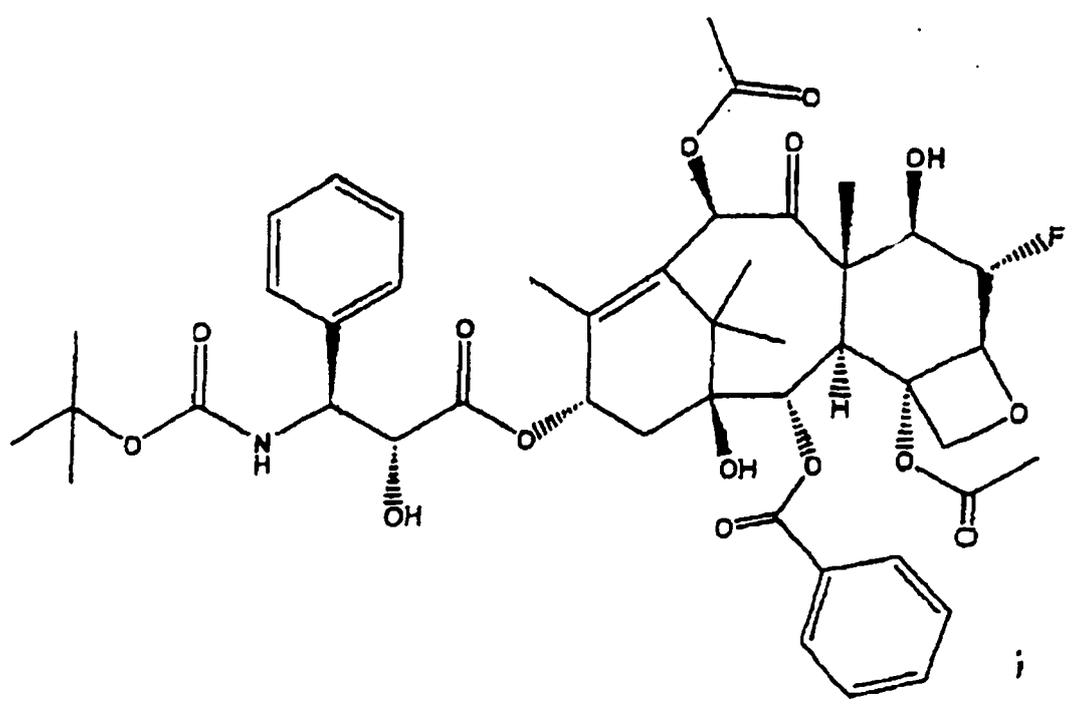
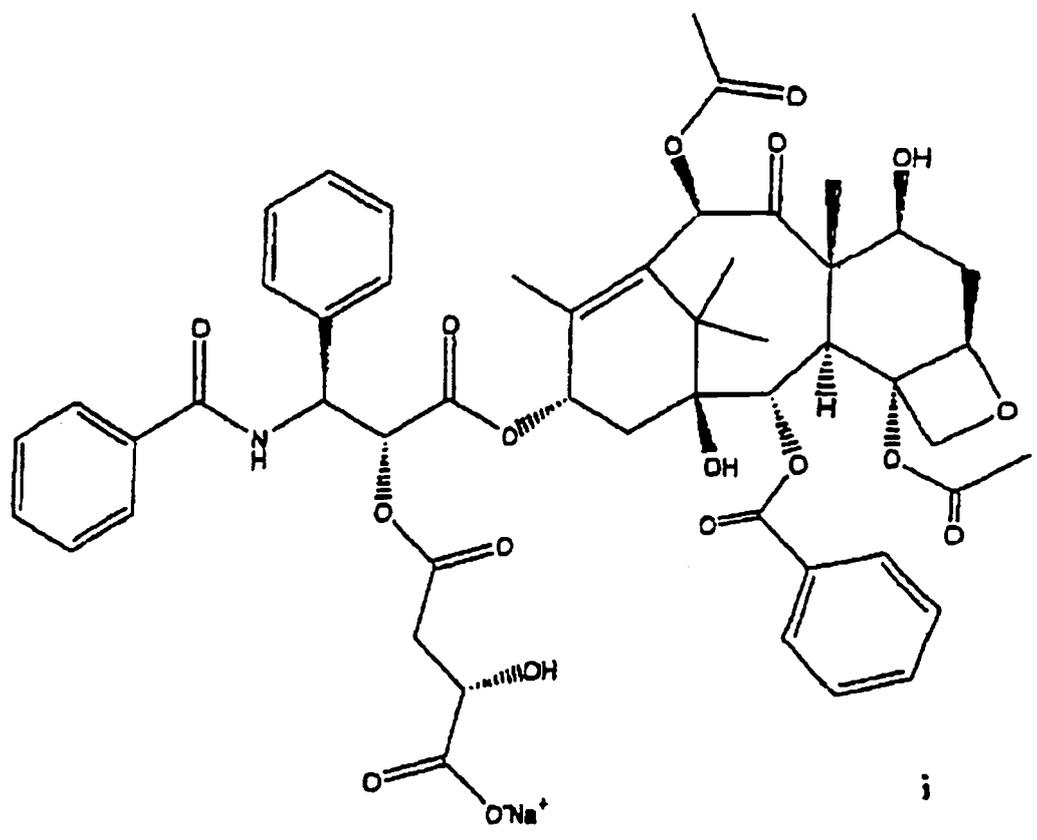
55



60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

10

15

20

25

30

35

40

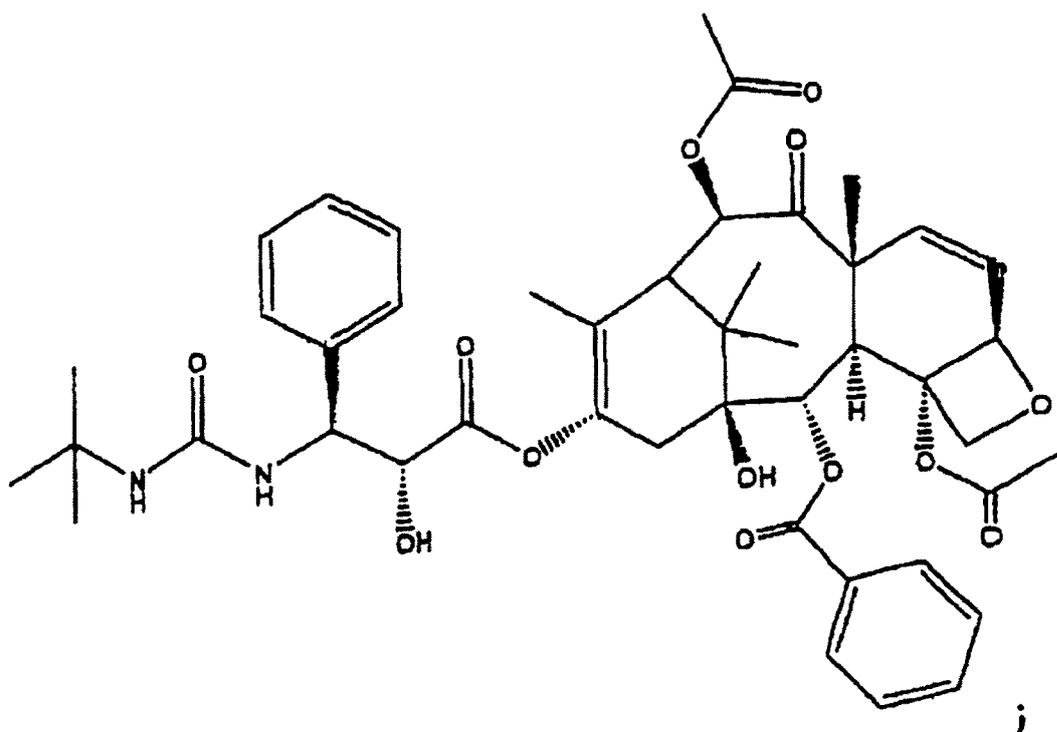
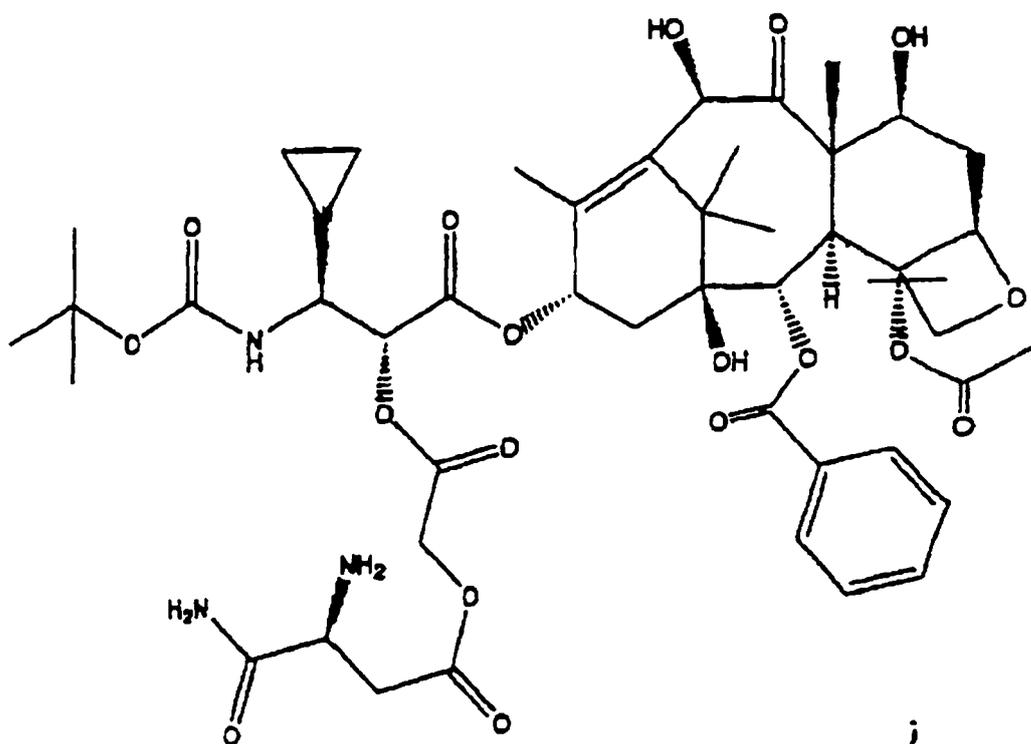
45

50

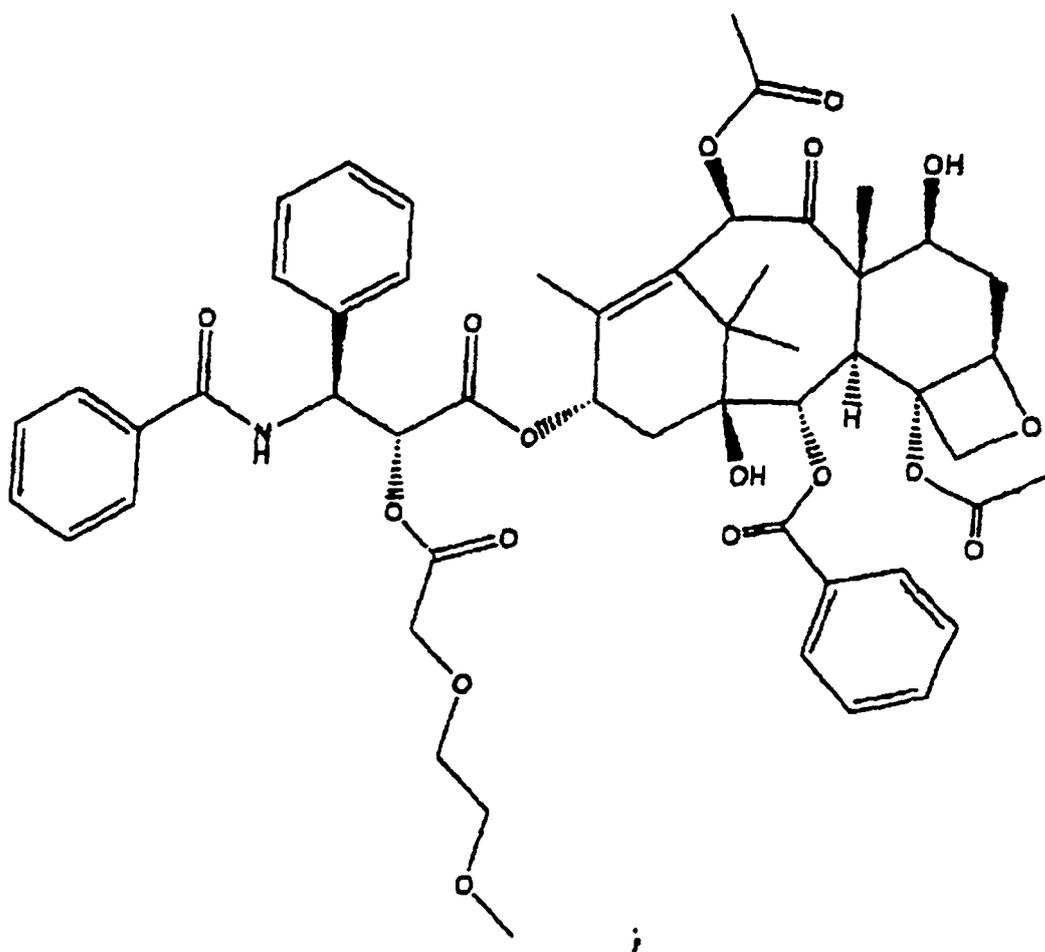
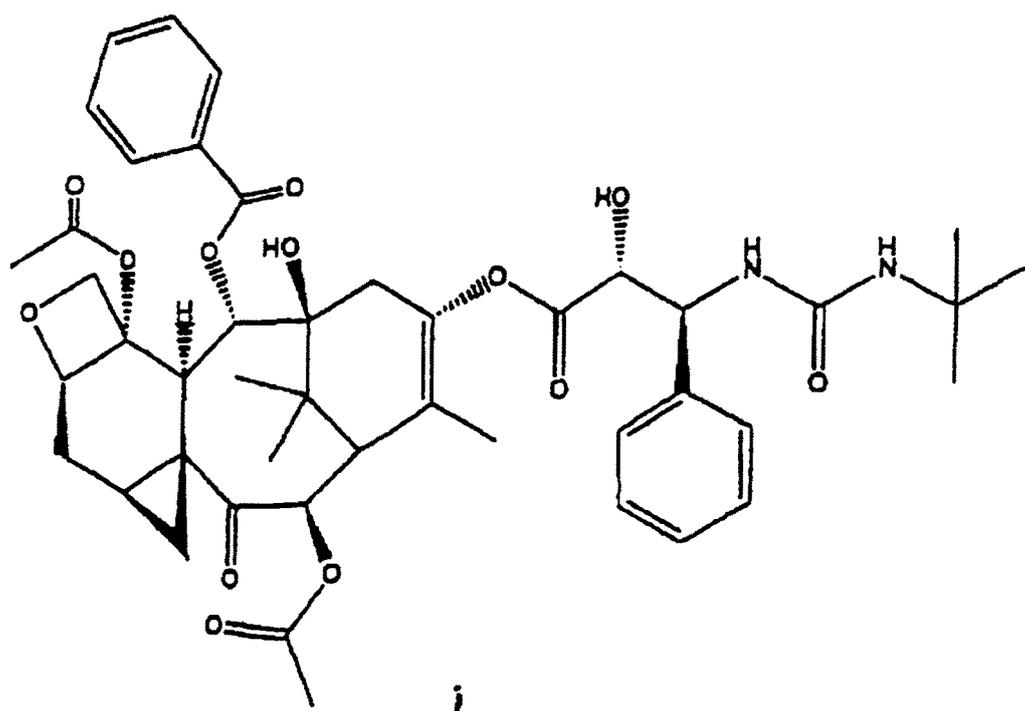
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

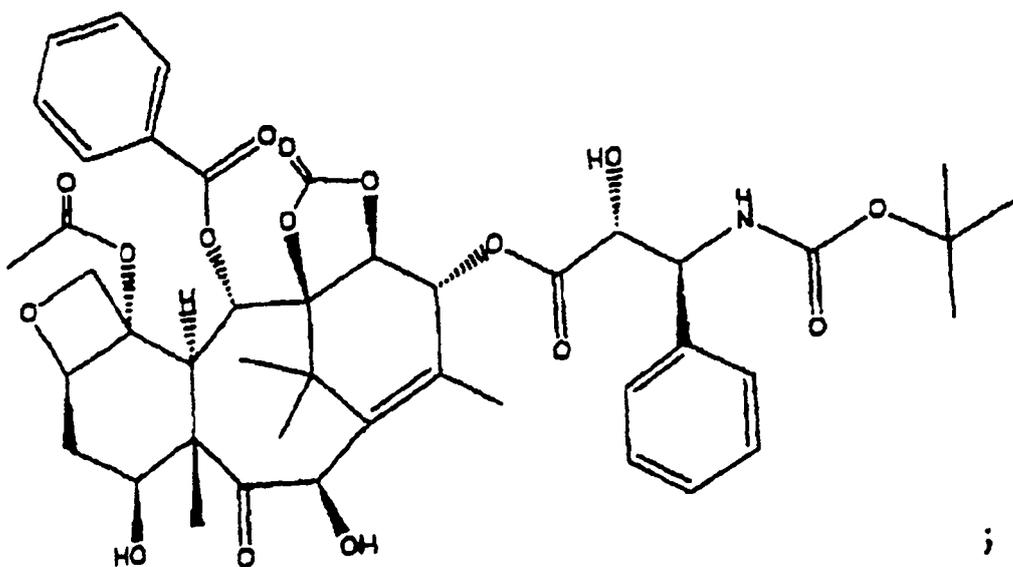


5

10

15

20



;

25

30

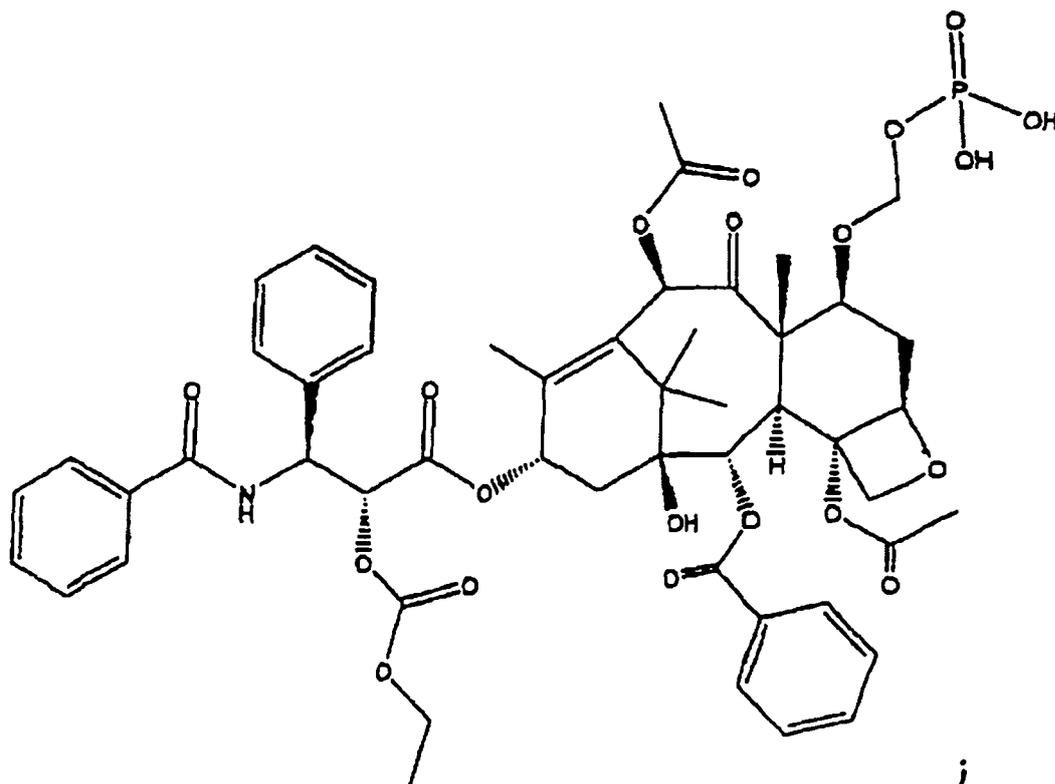
35

40

45

50

55

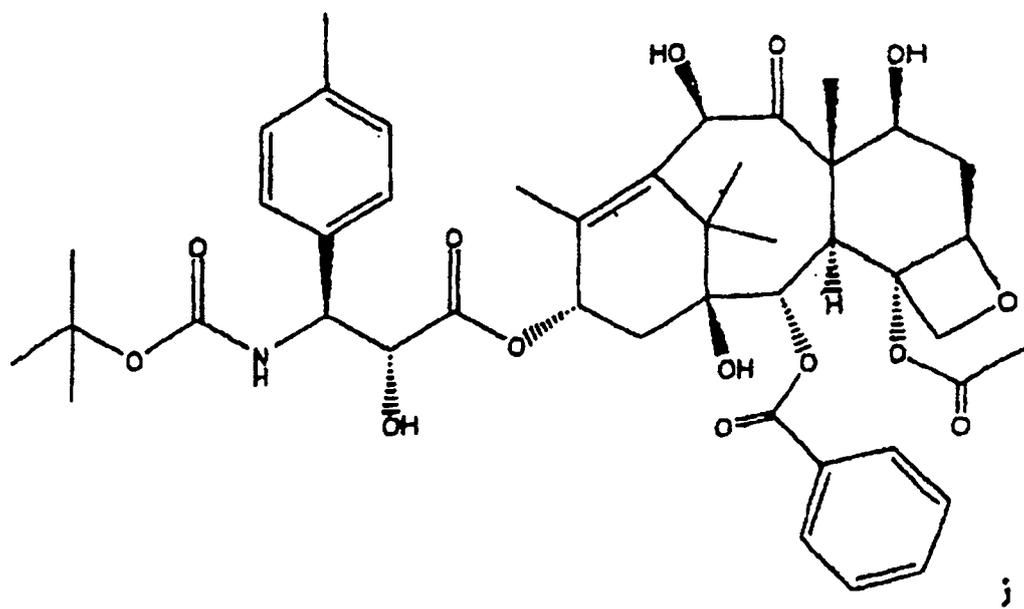
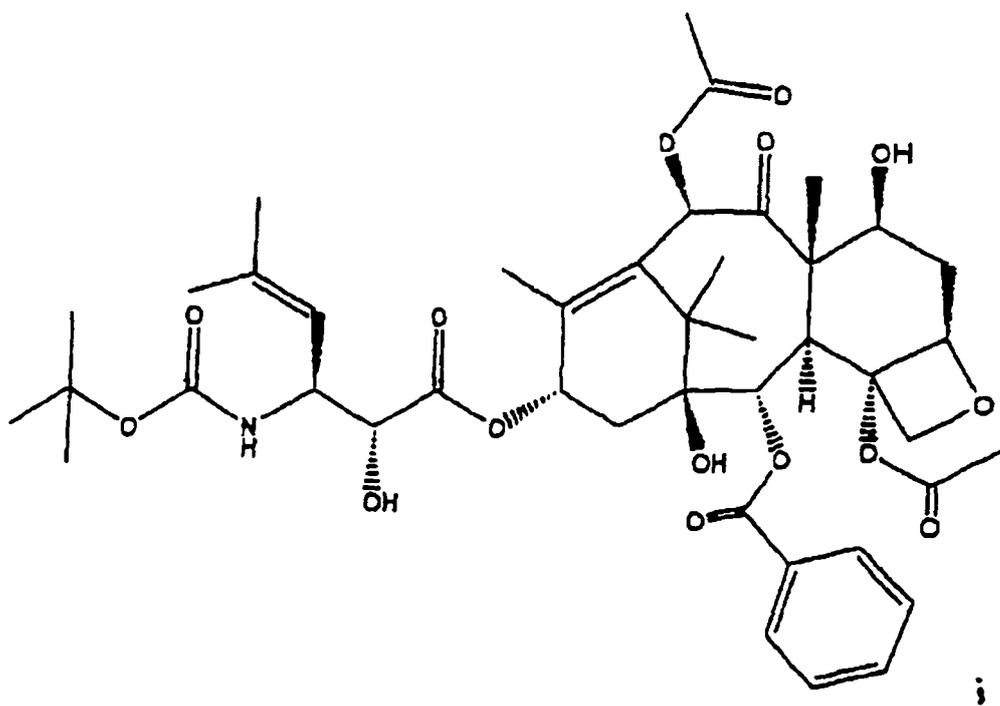


;

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



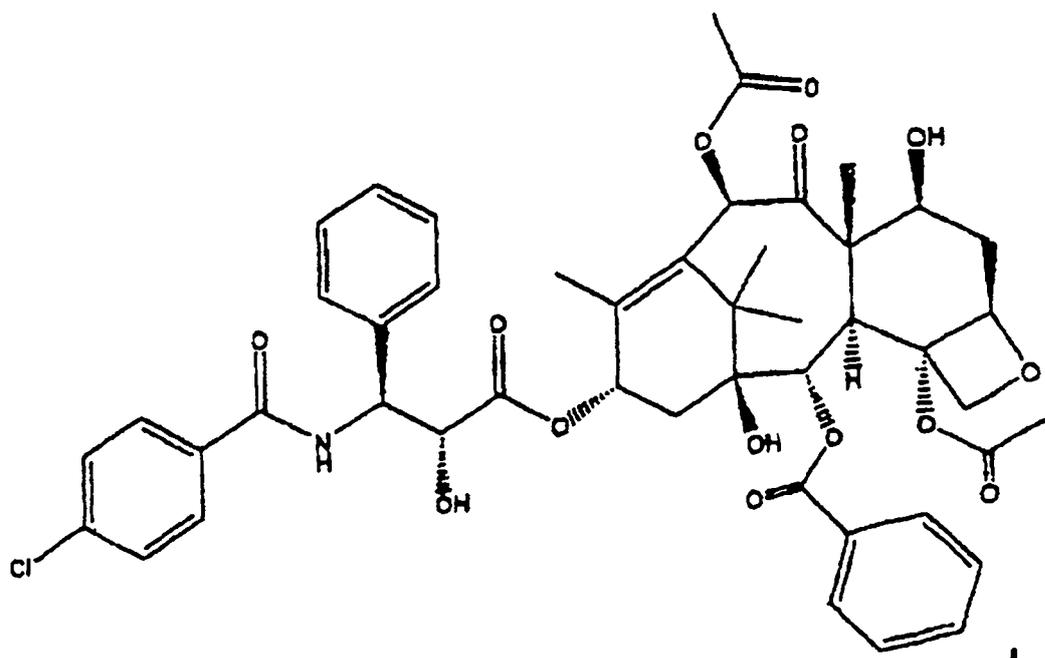
5

10

15

20

25



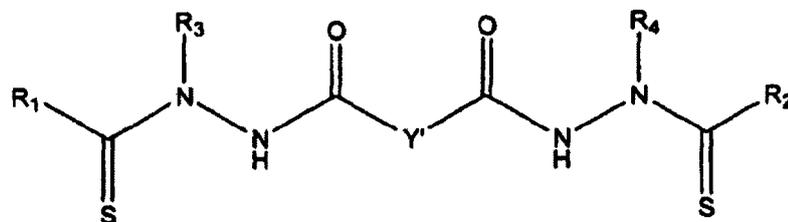
30

o docetaxel.

35

29. Compuesto para uso como se reivindicó en la reivindicación 26 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

40



45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

Y' es un enlace covalente o -CR₇R₈-; y

55

R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o grupo alifático sustituido, o R₇ es -H y R₈ es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o, R₇ y R₈ juntos son un grupo alquileo sustituido o no sustituido.

60

30. Compuesto para uso como se reivindicó en la reivindicación 29 donde R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático o grupo alifático sustituido y R₃ y R₄ son ambos un grupo alquil de cadena larga o ramificada C₁-C₂₀ sustituido, un grupo alquil cíclico C₃-C₈ o un grupo alquil cíclico C₃-C₈ sustituido.

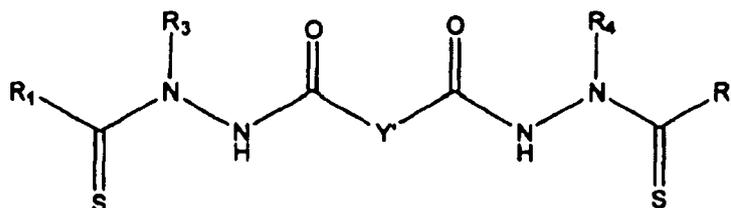
65

31. Compuesto para uso como se reivindicó en la reivindicación 29 donde R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático cíclico C₃-C₈ sustituido o no sustituido y R₃ y R₄ son metil, etil, fenil, o tienil.

ES 2 356 379 T3

32. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

5
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde:

15
20
25

Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$;

R₁ y R₂ son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido;

R₃ y R₄ son ambos -H, metil o etil; y

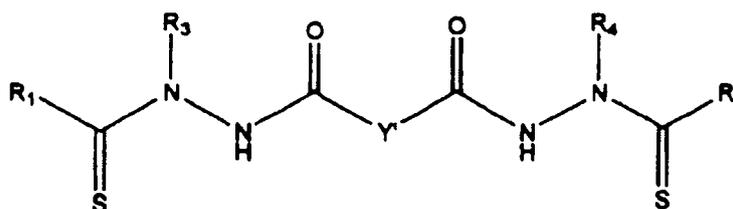
R₇ es -H y R₈ es -H o metil,

para uso en potenciar la actividad anti-cáncer del paclitaxel o análogo del mismo.

25

33. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

30
35



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde Y' es un enlace covalente o $-CR_7R_8-$; y donde

40
45
50
55
60
65

a) R₁ y R₂ son ambos ciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; y R₇ y R₈ son ambos -H;

b) R₁ y R₂ son ambos ciclopropil; R₃ y R₄ son ambos etil; y R₇ y R₈ son ambos H;

c) R₁ y R₂ son ambos ciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; y R₇ es metil y R₈ es -H;

d) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; Y' está enlazado;

e) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

f) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ es metil y R₈ es -H;

g) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ es etil y R₈ es -H;

h) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ es n-propil y R₈ es -H;

i) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos metil;

j) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos etil; R₇ y R₈ son ambos -H;

k) R₁ y R₂ son ambos 1-metilciclopropil; R₃ es metil y R₄ es etil; R₇ y R₈ son ambos -H;

l) R₁ y R₂ son ambos 2-metilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

m) R₁ y R₂ son ambos 2-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

n) R₁ y R₂ son ambos 1-fenilciclopropil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

ES 2 356 379 T3

o) R₁ y R₂ son ambos ciclobutil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

p) R₁ y R₂ son ambos ciclopentil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

5 q) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

r) R₁ y R₂ son ambos ciclohexil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;

s) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

10

t) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos t-butil; R₇ y R₈ son ambos -H;

u) R₁ y R₂ son ambos metil; R₃ y R₄ son ambos fenil; R₇ y R₈ son ambos -H;

15

v) R₁ y R₂ son ambos t-butil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H;

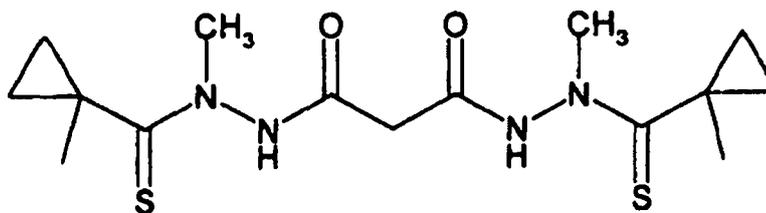
w) R₁ y R₂ son ambos etil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H; o

20

x) R₁ y R₂ son ambos n-propil; R₃ y R₄ son ambos metil; R₇ y R₈ son ambos -H, para el uso del potenciamiento de la actividad anti-cáncer de paclitaxel o análogo del mismo.

34. Compuesto para el uso indicado en la reivindicación 32 o 33 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

25

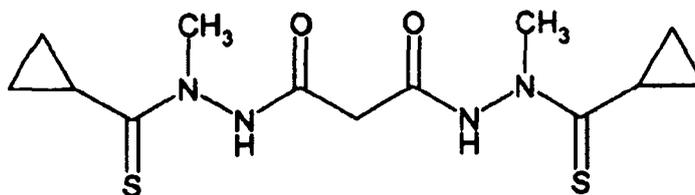


30

35

o

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

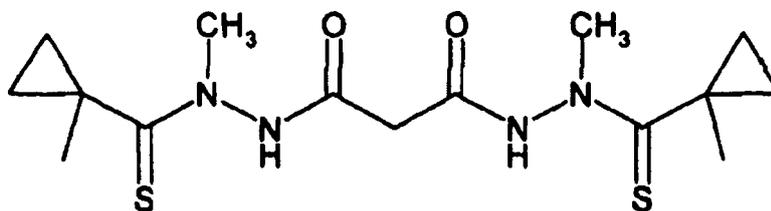
50 35. Compuesto para uso reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 26 y desde 29 a 34 donde el análogo paclitaxel es docetaxel.

55 36. Uso de un componente según una cualquiera de la reivindicaciones 26 y desde 29 a 34 en la preparación de un medicamento para potenciar la actividad anti-cáncer de paclitaxel o un análogo del mismo.

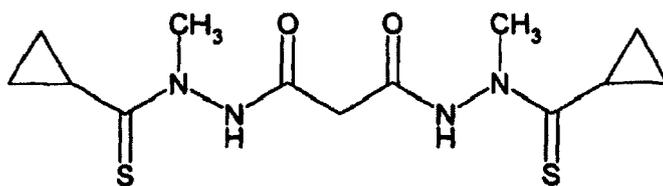
37. Uso de la reivindicación 36, donde el análogo paclitaxel es como se define en la reivindicación 27 o reivindicación 28.

60 38. Uso según la reivindicación 36 donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

65



ES 2 356 379 T3



5

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el análogo paclitaxel es docetaxel.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

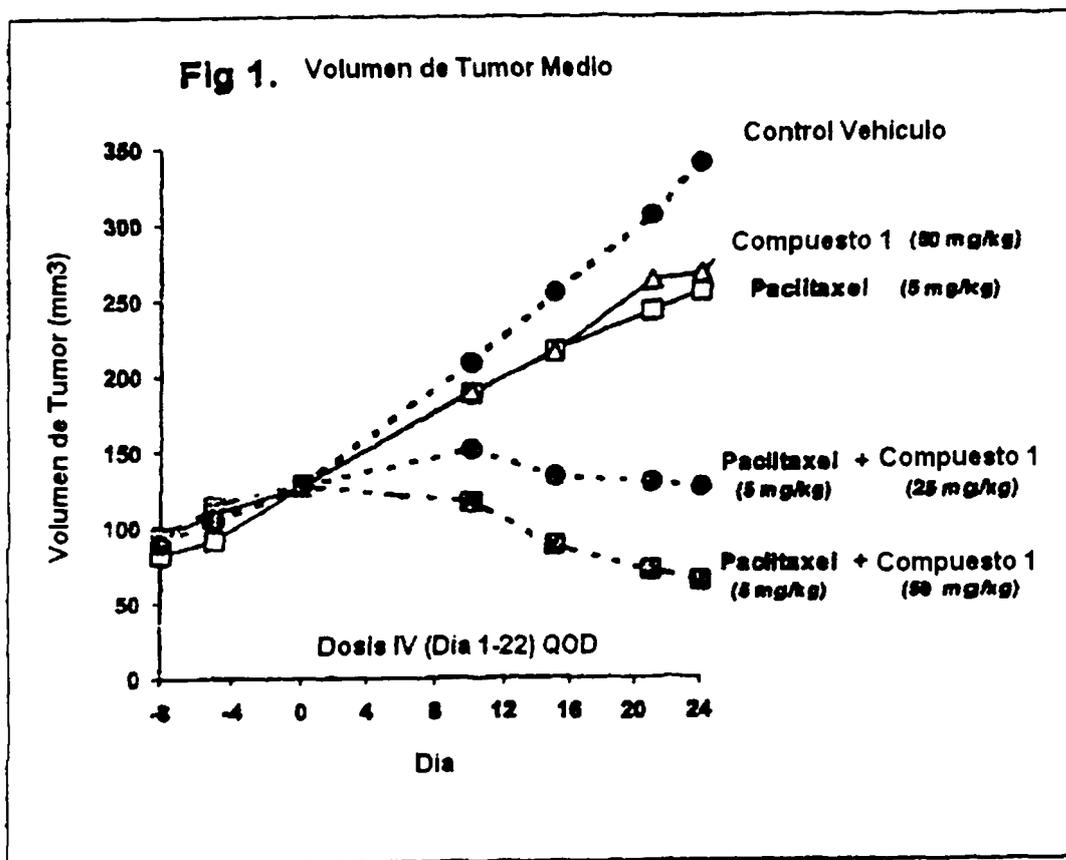


Figura 1

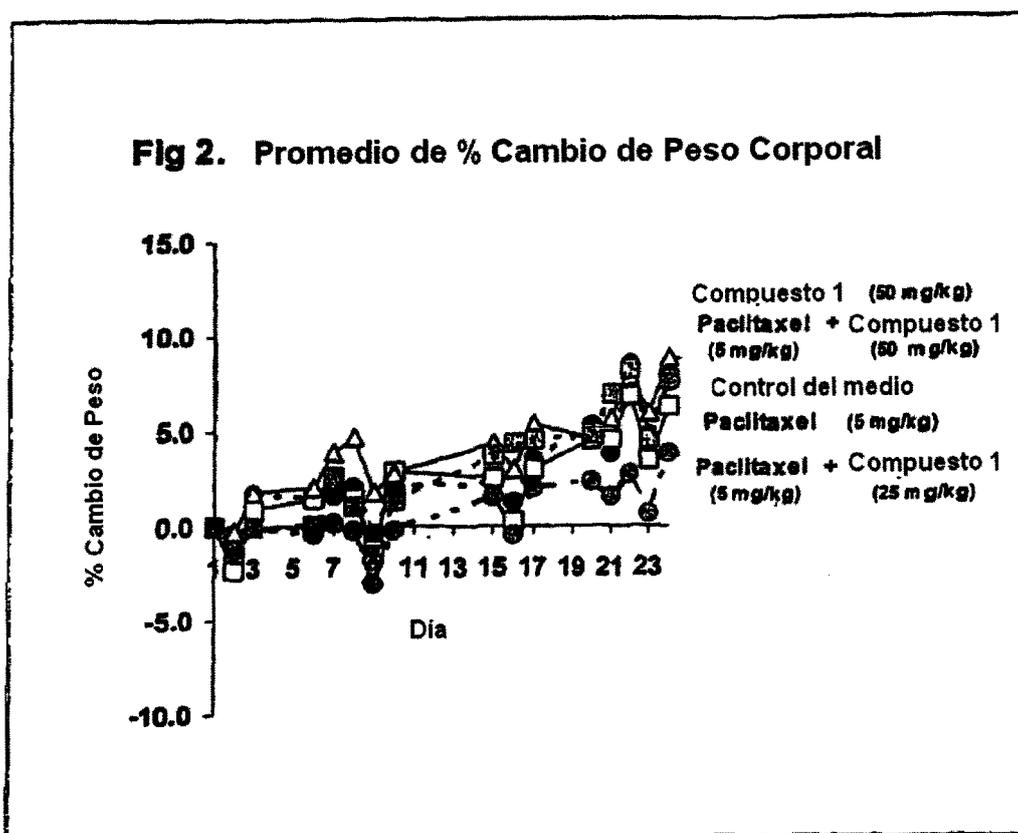


Figura 2

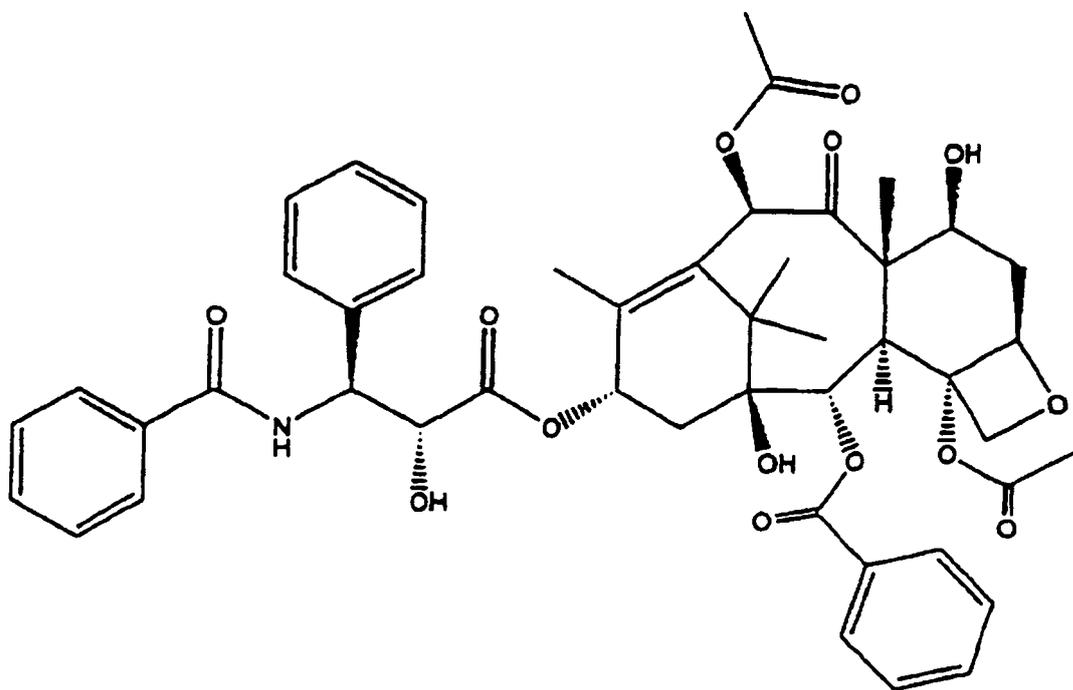


Figura 3

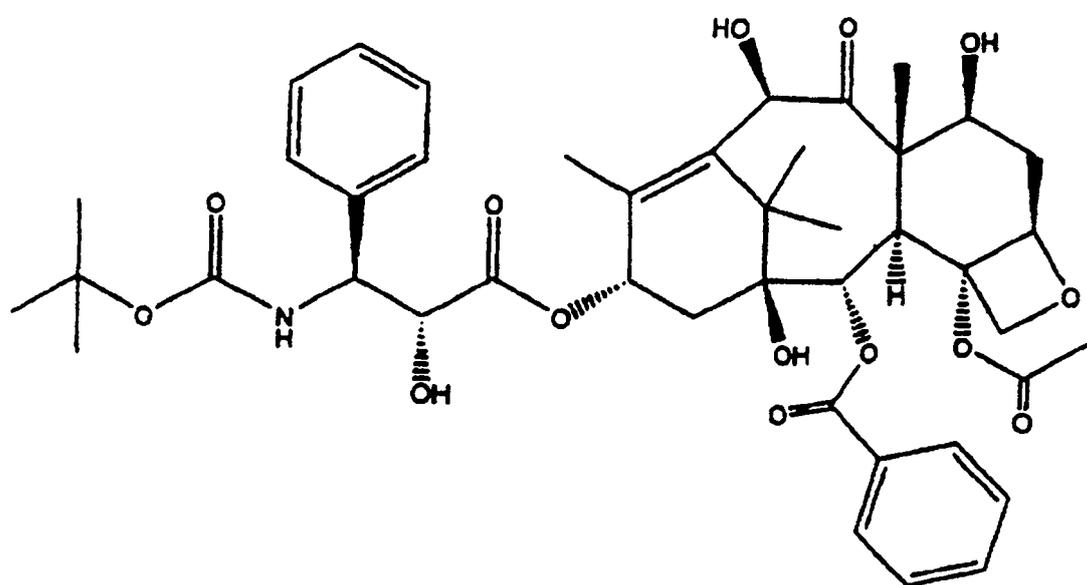


Figura 4

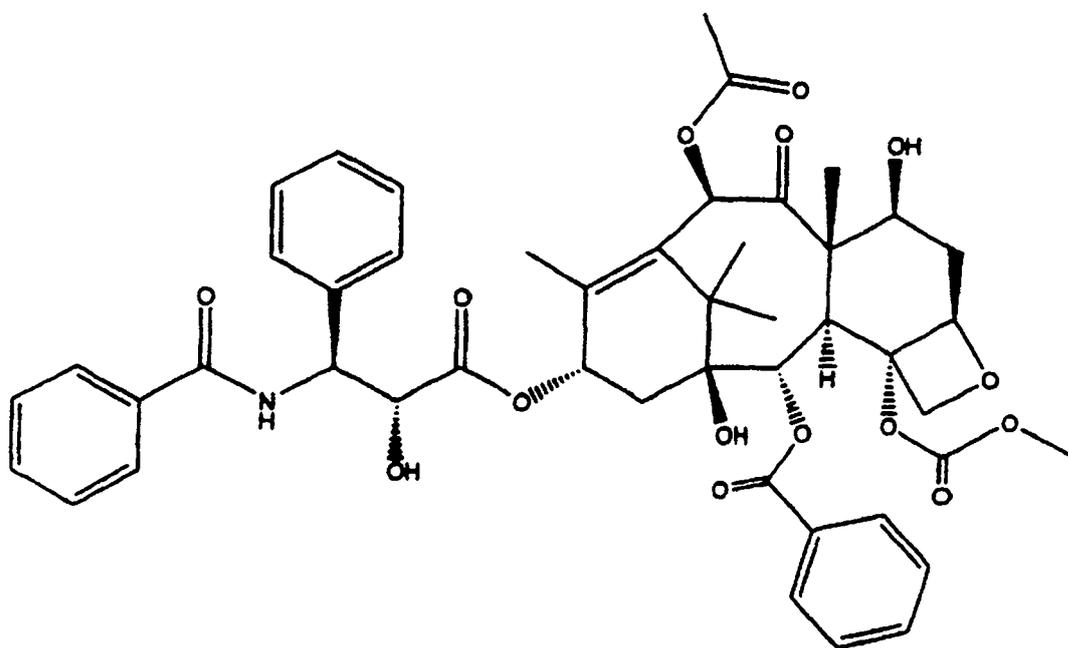


Figura 5

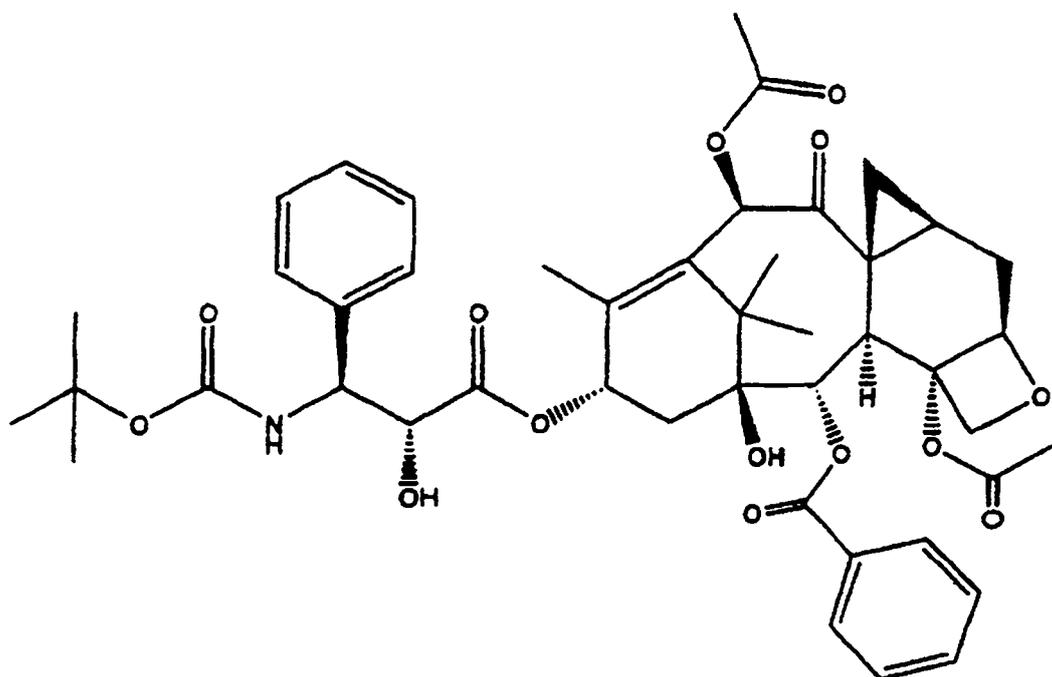


Figura 6

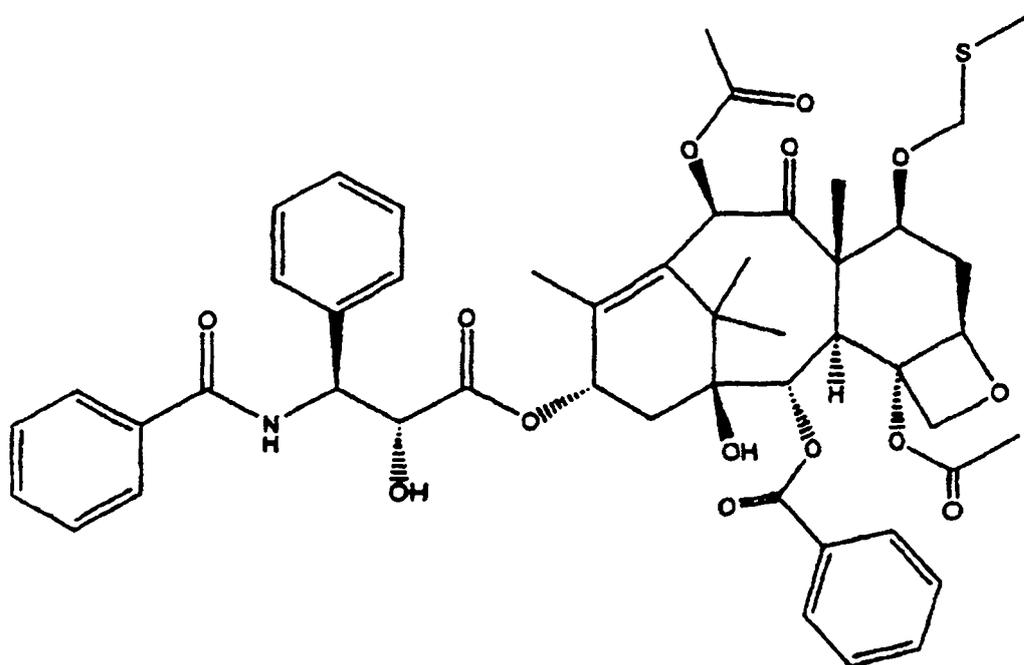


Figura 7

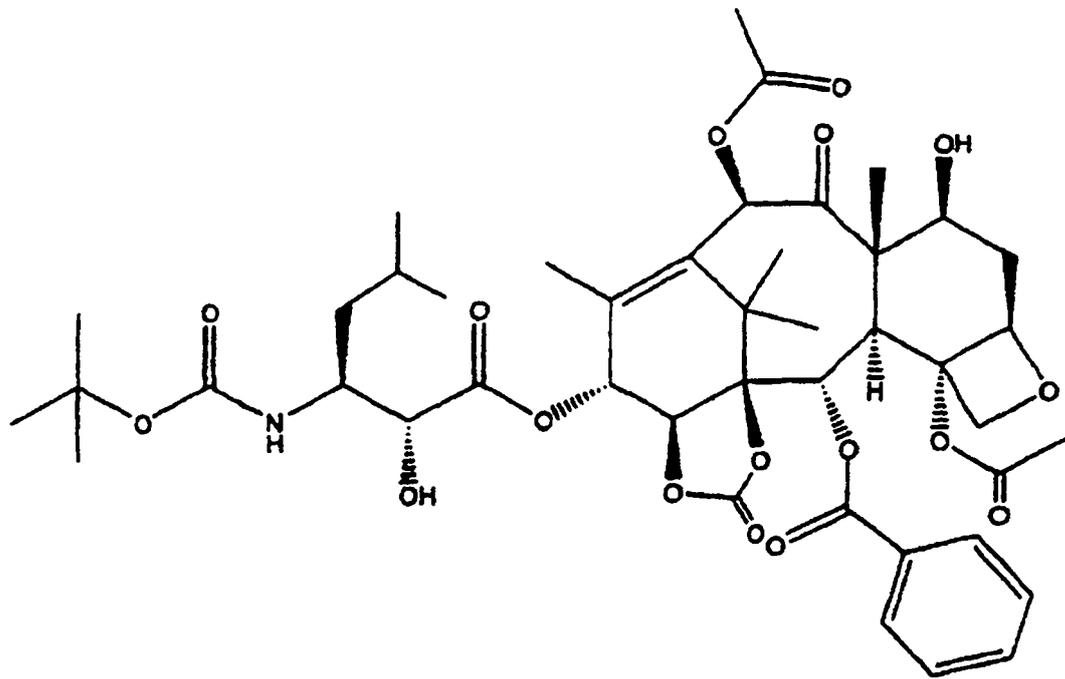


Figura 8

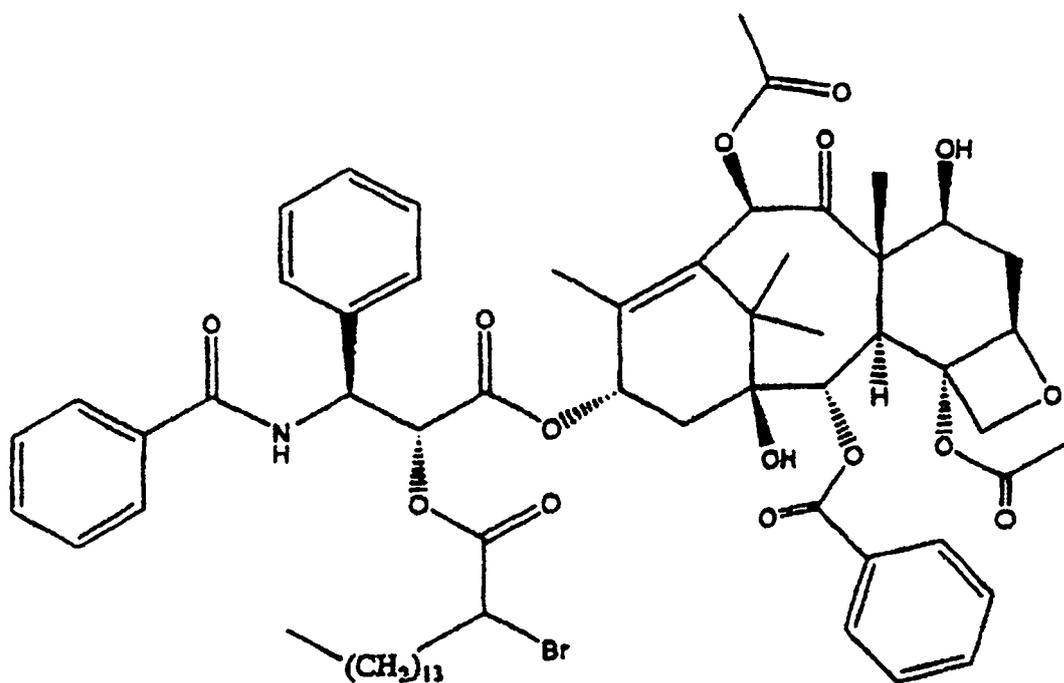


Figura 9

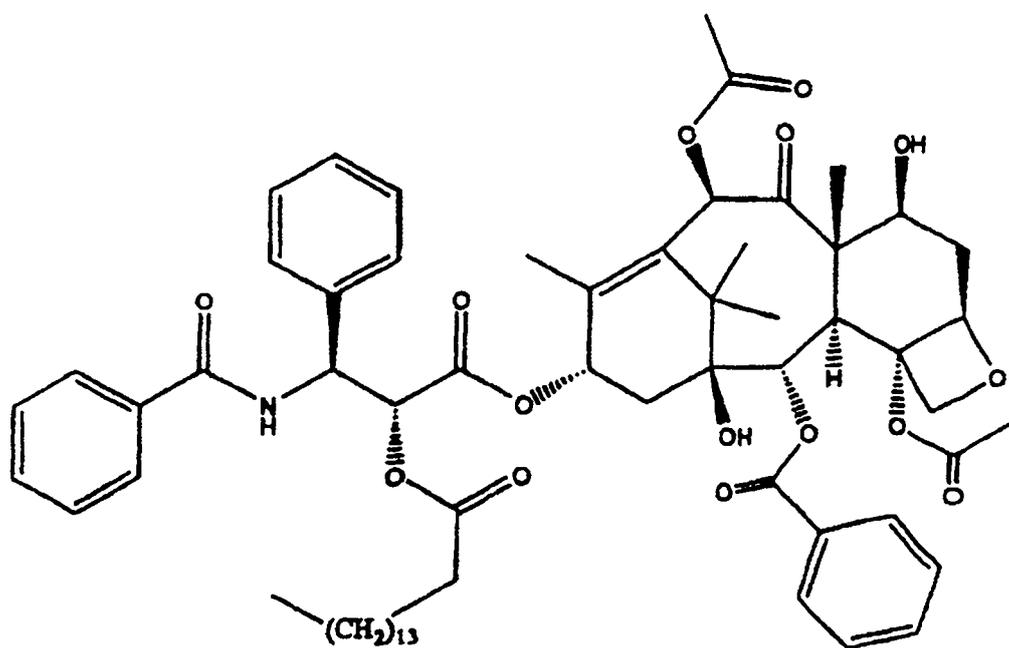


Figura 10

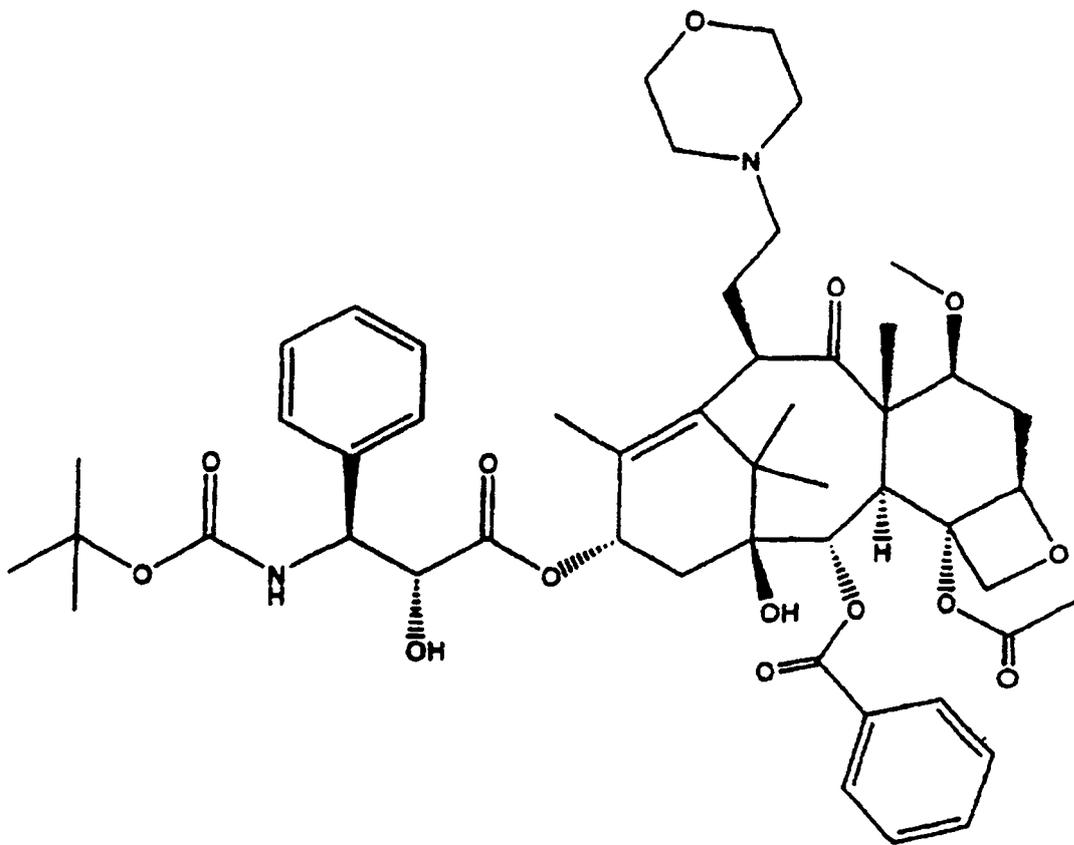


Figura 11

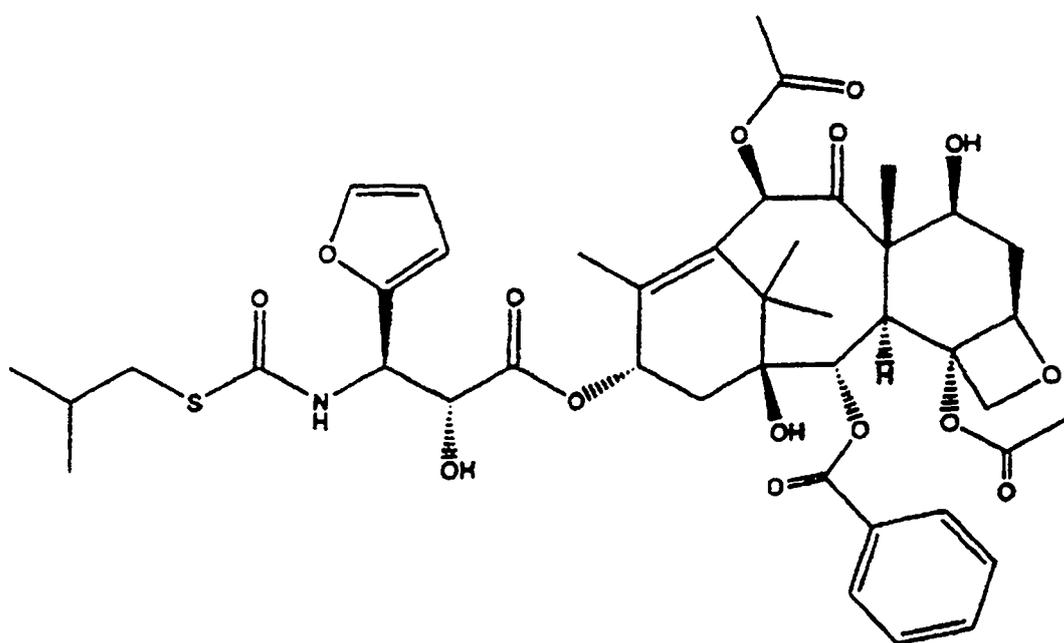


Figura 12

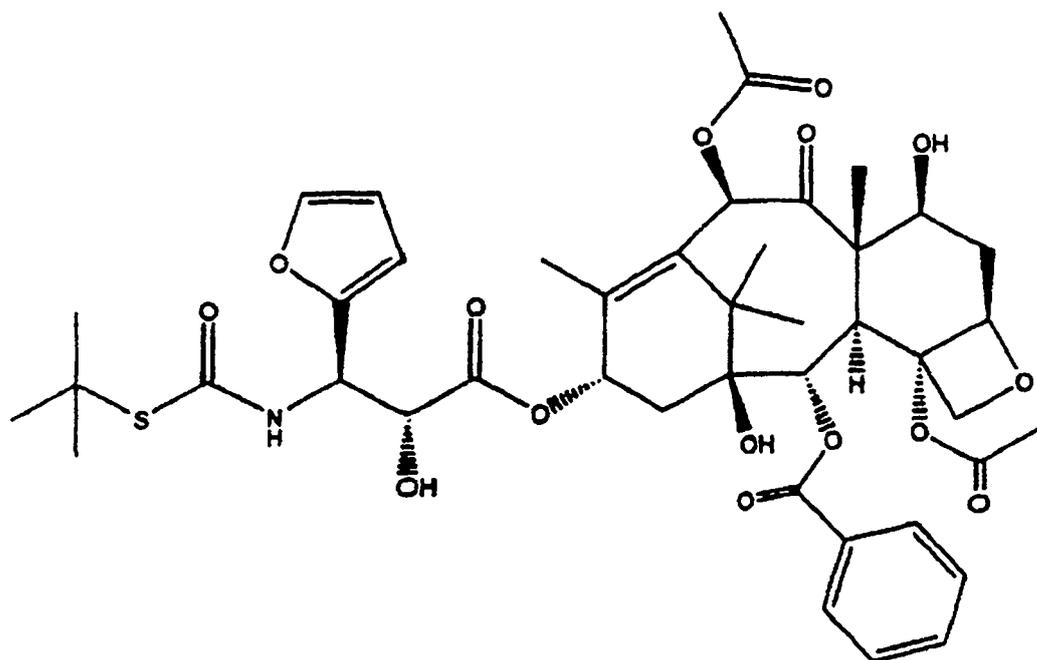


Figura 13

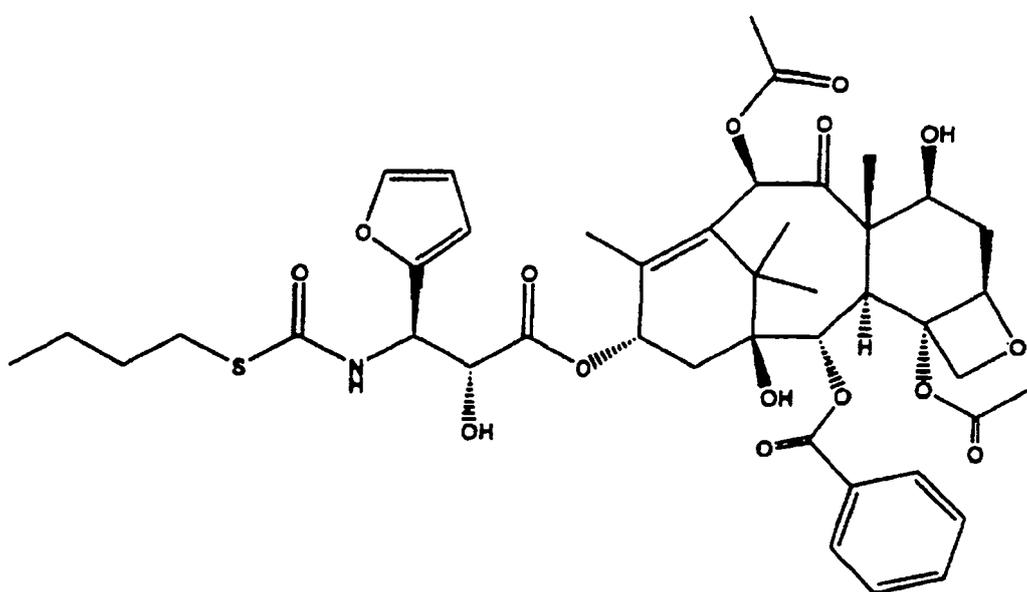


Figura 14

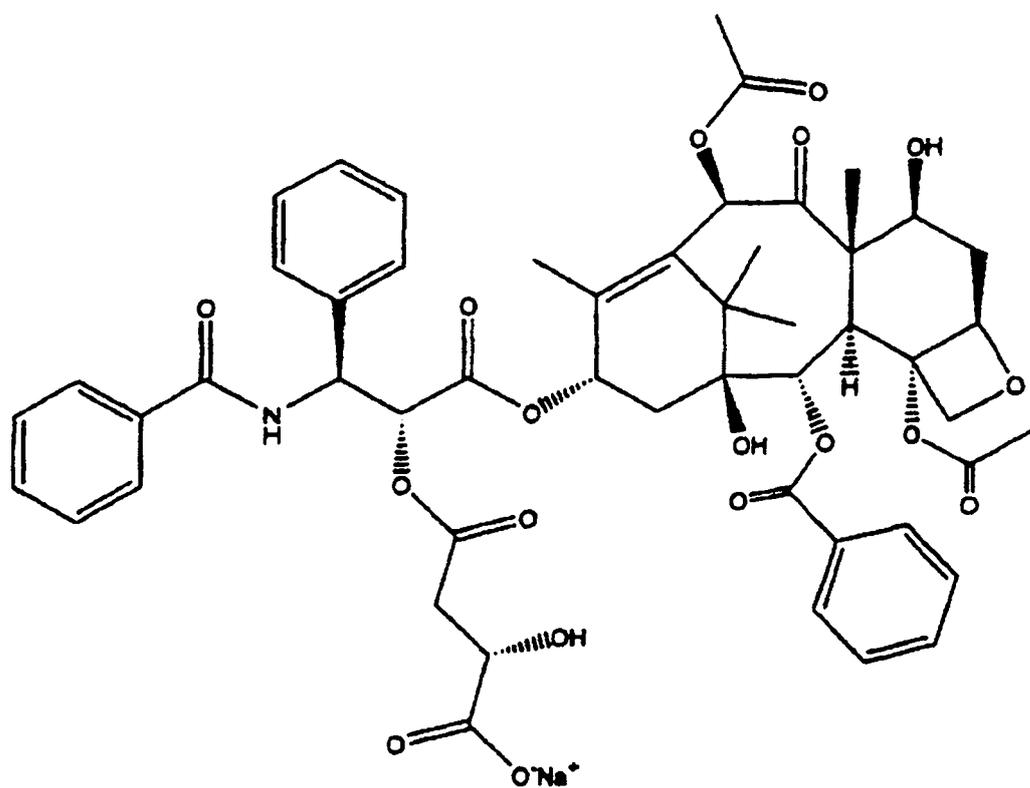


Figura 15

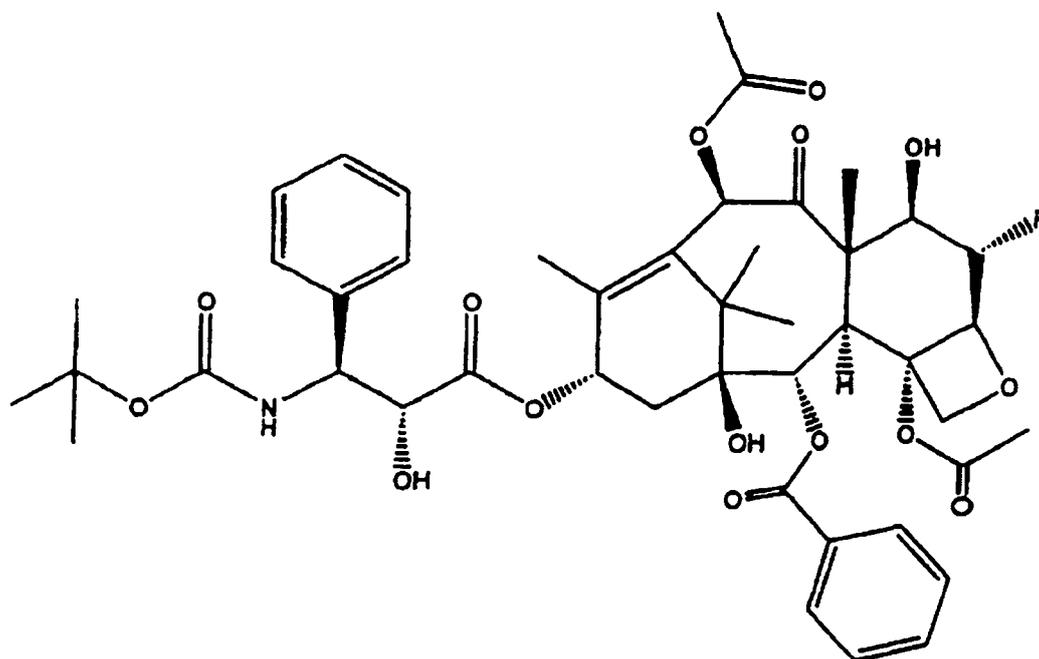


Figura 16

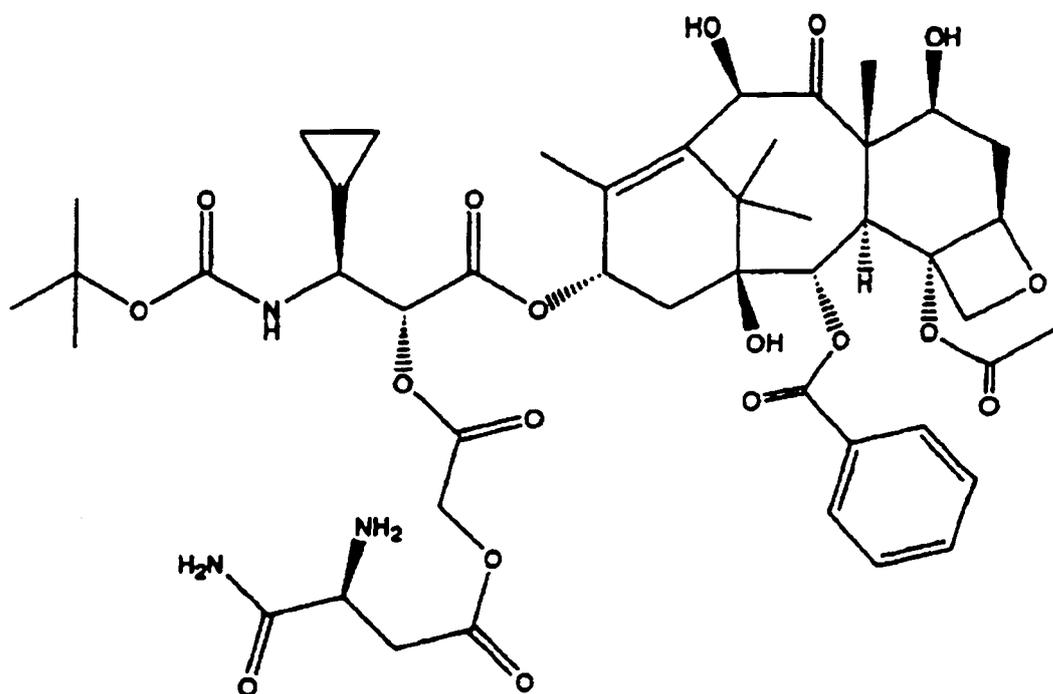


Figura 17

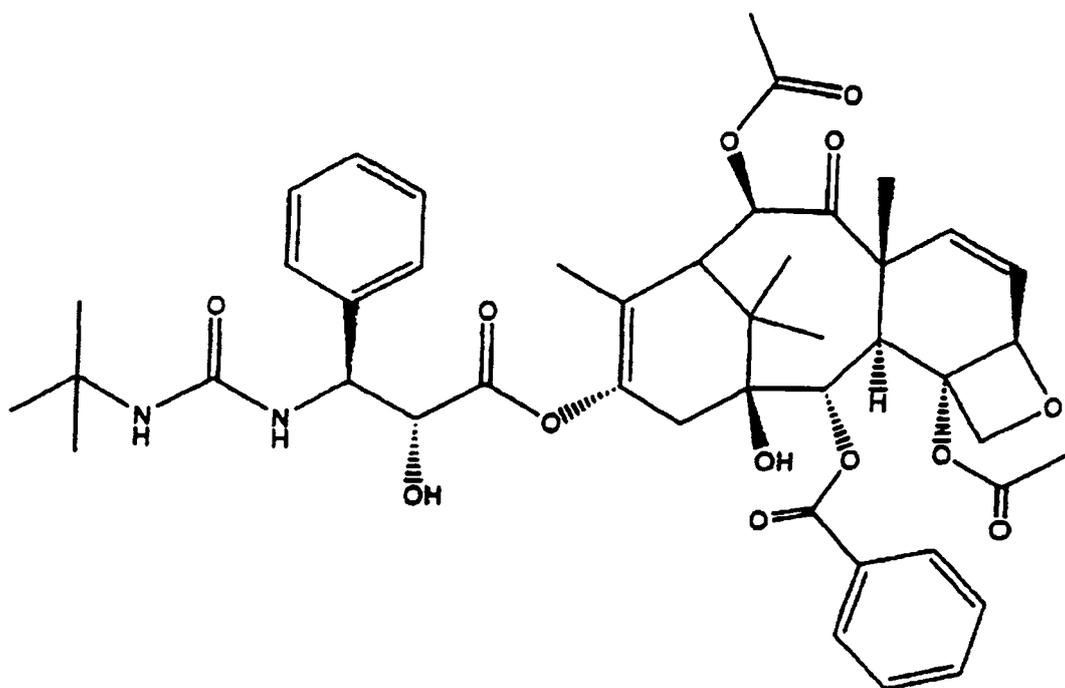


Figura 18

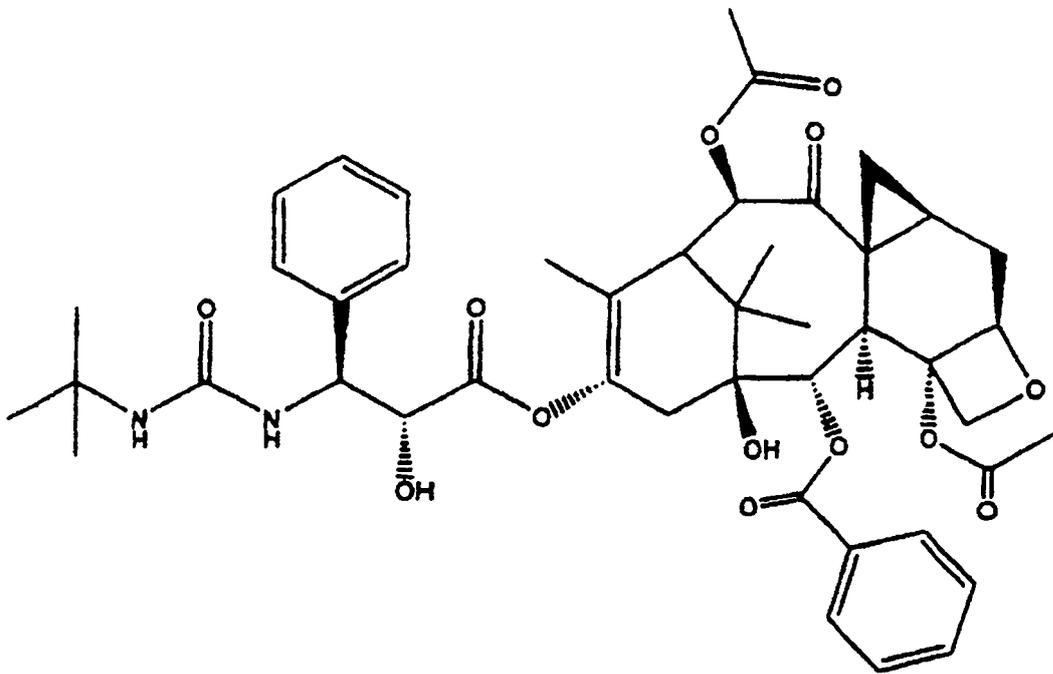


Figura 19

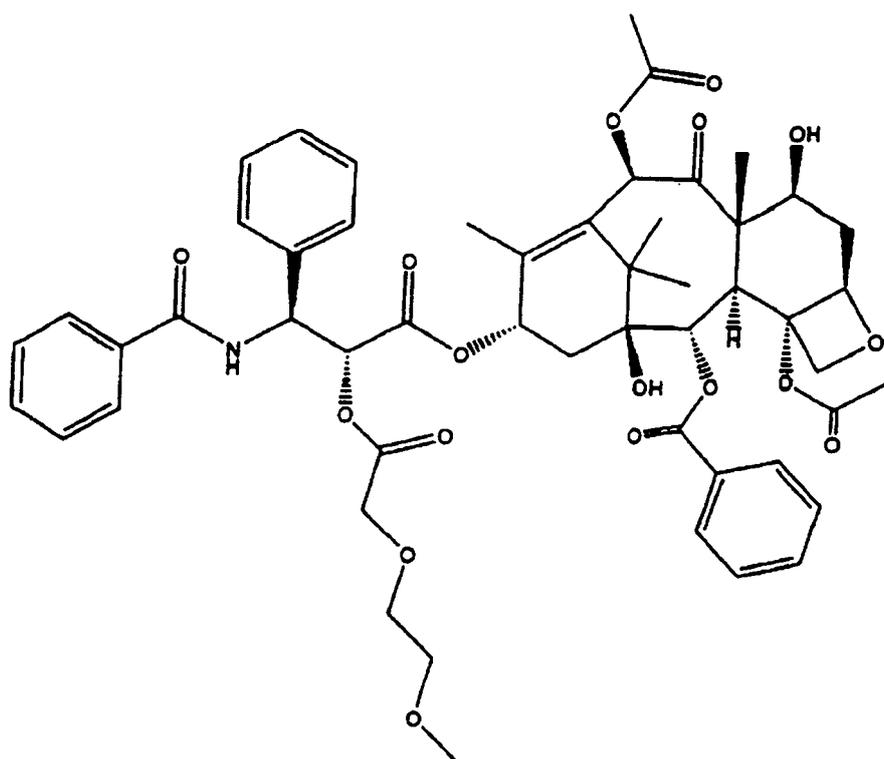


Figura 20

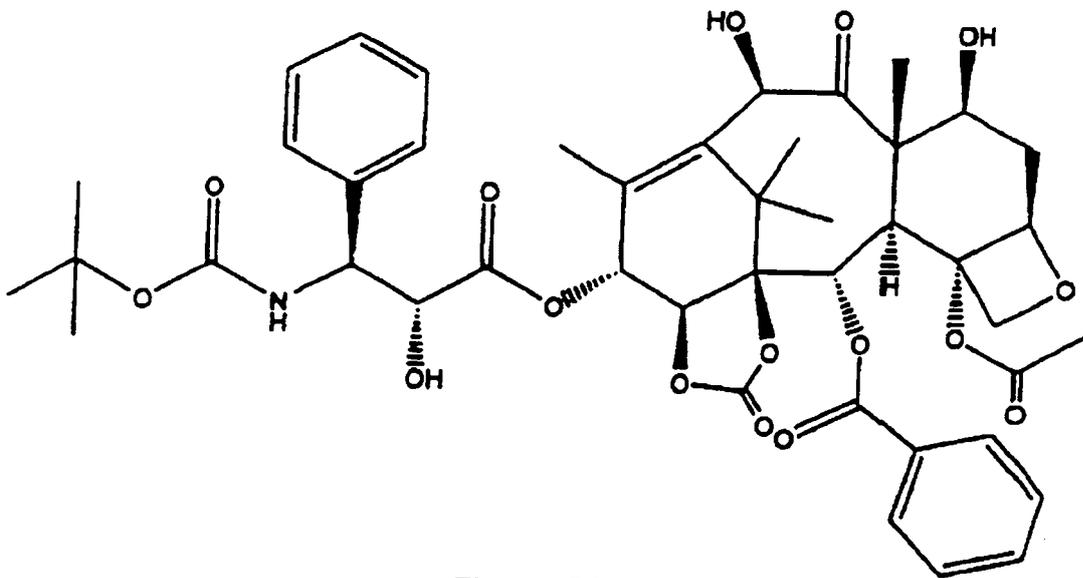


Figura 21

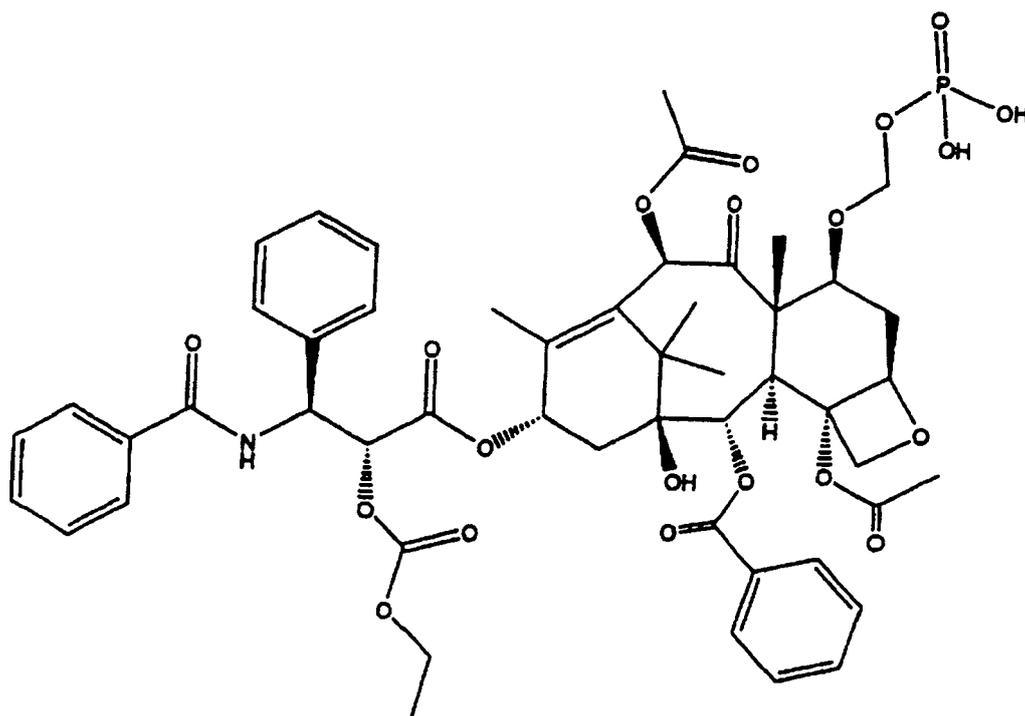


Figura 22

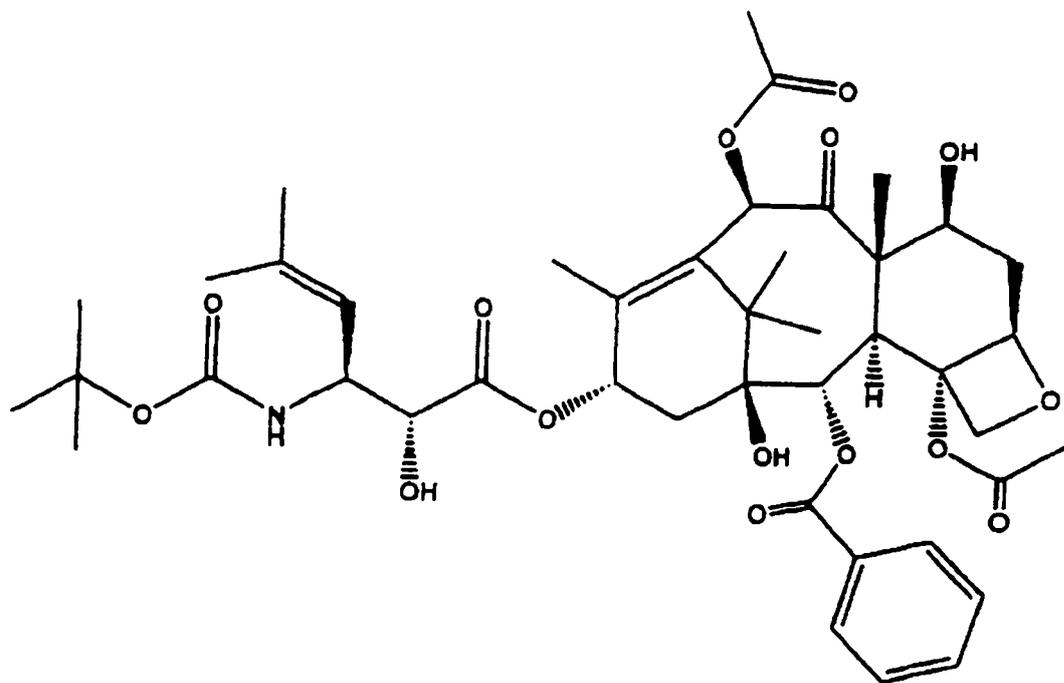


Figura 23

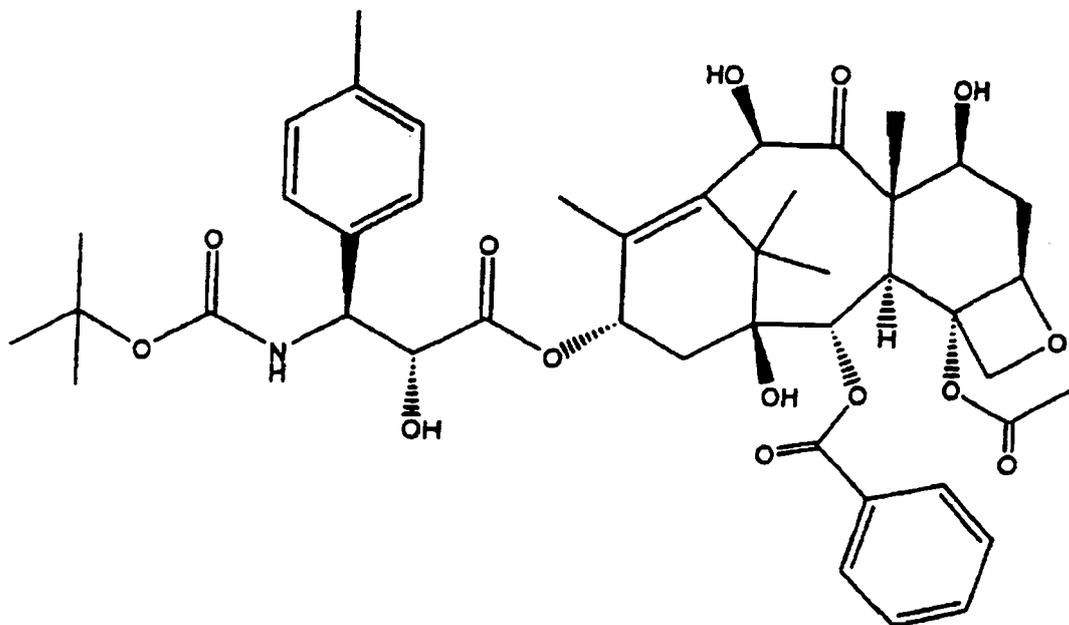


Figura 24

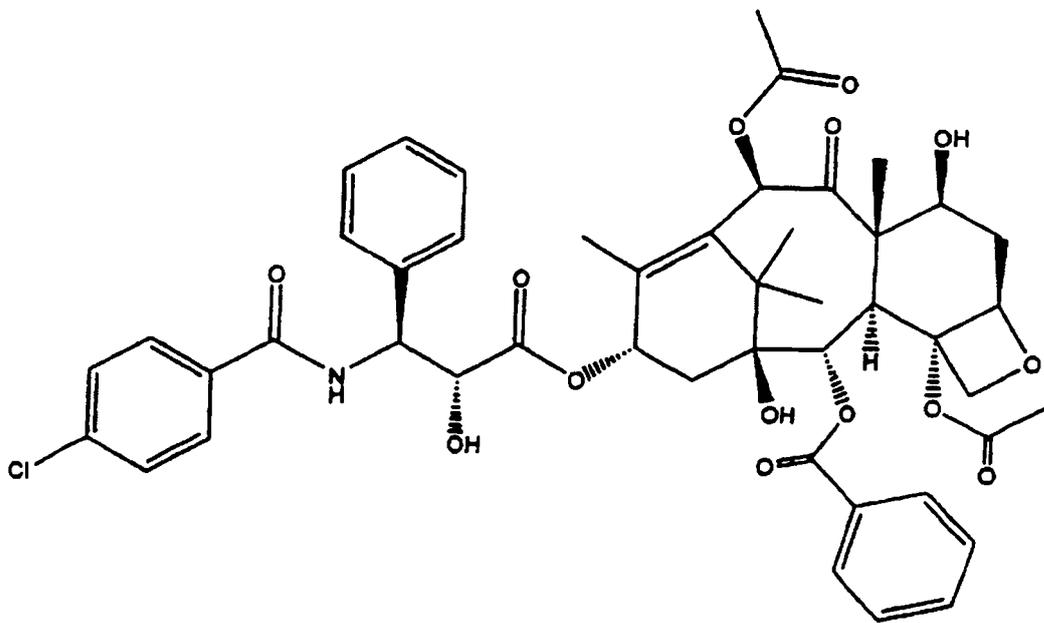


Figura 25

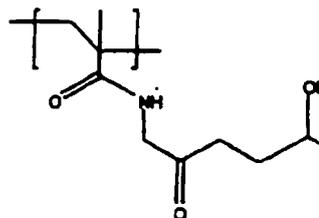
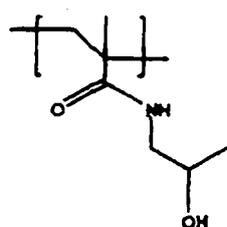
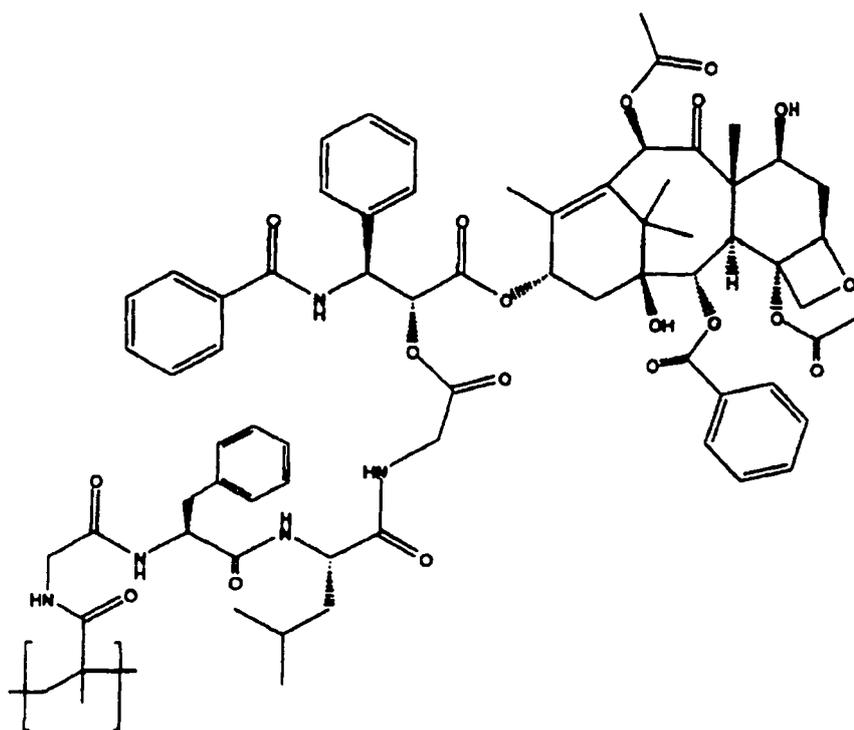


Figura 26