

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 193**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07C 327/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2002 E 06019066 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.12.2006 EP 1731148**

54 Título: **Compuestos de bis(tio-hidrazida amida) en combinación con taxol, para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

**10.07.2001 US 304252 P**

**06.03.2002 US 361946 P**

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

**11.02.2013**

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)**

**45 Hartwell Avenue**

**Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**KOYA, KEIZO;**

**SUN, LIJUN;**

**CHEN, SHOUJUN;**

**TATSUTA, NORIAKI;**

**WU, YAMING y**

**ONO, MITSUNORI**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 395 193 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

Antecedentes de la invención.

[0001] Hoy en día los oncólogos disponen de muchos fármacos nuevos para usarlos en el tratamiento de pacientes con cáncer. A menudo los tumores responden más al tratamiento cuando se administran en combinación fármacos anticancerígenos a los pacientes que cuando se administran los mismos fármacos individual y secuencialmente. Una ventaja de este enfoque es que los agentes anticancerígenos a menudo actúan sinérgicamente porque las células tumorales son atacadas simultáneamente por agentes que tienen múltiples modos de acción. Por eso, a menudo es posible conseguir reducciones del tamaño del tumor más rápidas mediante la administración de estos fármacos en combinación. Otra ventaja de la quimioterapia de combinación es que es más probable que los tumores se erradiquen completamente más y es menos probable que desarrollen resistencia frente a los fármacos anticancerígenos que están usándose para tratar al paciente.

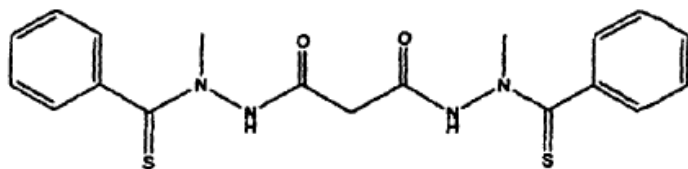
[0002] Una limitación sería de la quimioterapia de combinación es que los agentes anticancerígenos generalmente tienen efectos secundarios graves, incluso cuando se administran individualmente. Por ejemplo, el agente anticancerígeno bien conocido taxol origina neutropenia, neuropatía, mucositis, anemia, trombocitopenia, bradicardia, diarrea y náuseas. Desafortunadamente, la toxicidad de los agentes anticancerígenos generalmente es aditiva cuando los fármacos se administran en combinación. Como resultado, generalmente no se combinan ciertos tipos de fármacos anticancerígenos. Los efectos secundarios tóxicos combinados de aquellos fármacos anticancerígenos que se administran simultáneamente pueden poner limitaciones graves sobre las cantidades que pueden usarse en combinación. A menudo, no es posible utilizar la terapia de combinación suficiente para conseguir los efectos sinérgicos deseados. Por tanto, existe una necesidad urgente de agentes que puedan potenciar las propiedades de ataque del tumor deseadas de los agentes anticancerígenos sin un aumento adicional de sus efectos secundarios no deseados.

[0003] WO-A-94/10995 divulga combinaciones antitumorales que consisten de taxol o Taxotere o análogos de los mismos combinados con al menos una sustancia terapéuticamente útil para tratar enfermedades neoplásicas.

[0004] WO-A-99/34796 divulga una composición farmacéutica para uso en terapia antineoplásica en mamíferos que comprende un compuesto ureido biológicamente activo.

### Sumario de la invención

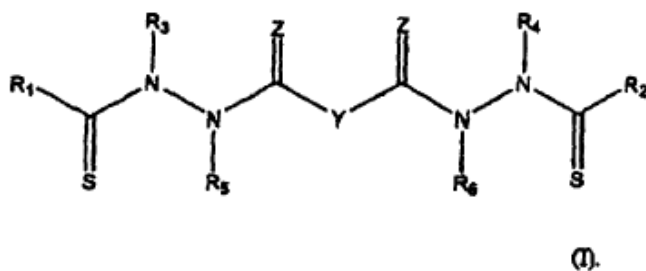
[0005] Se ha encontrado ahora que ciertos compuestos de bis[tio-hidrazida-amida] potencian significativamente la actividad anticancerígena de taxol. Por ejemplo, el compuesto (1) se utilizó en combinación con taxol (paclitaxel) para tratar tumores inducidos en ratones desnudos a partir de la línea celular de tumor de mama humano MDA-435. El volumen del tumor era aproximadamente cinco veces inferior tras 24 días de tratamiento en ratones a los que se había administrado 5 mg/kg de taxol y 25 mg/kg del compuesto (1) que en ratones a los que se había administrado solamente 50 mg/kg del compuesto (1) (ejemplo 13). Estos resultados se muestran gráficamente en la figura 1. A continuación se muestra la estructura del compuesto (1):



Compuesto (1)

[0006] También se ha encontrado que estos compuestos de bis[tio-hidrazida-amida] tienen efectos secundarios tóxicos mínimos. Por ejemplo, los ratones tratados con taxol y el compuesto (1) mostraron poca, si alguna, pérdida de peso durante el periodo de tratamiento (véase la figura 2). Basándose en estos resultados, se divulgan en el presente documento los compuestos novedosos que potencian la actividad anticancerígena de taxol, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los métodos de tratamiento de un sujeto con cáncer.

[0007] Una realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



[0008] Y es un enlace covalente o un grupo hidrocarbonado de cadena lineal sustituido o no sustituido. 00

[0009] Preferiblemente Y es un enlace covalente o -C(R7R8)-.

5 [0010] R1 y R2 son independientemente un grupo arilo o un grupo arilo sustituido, R3 y R4 son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

[0011] R5-R6 son independientemente -H o un grupo alifático.

[0012] R7 y R8 son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, o R7 es -H y R8 es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o R7 y R8, tomados juntos, son un grupo alquileo C2-C6 sustituido o no sustituido.

[0013] Z es =O o =S.

10 [0014] En un aspecto, R1 y R2 en el compuesto representado por la fórmula (I) estructural no son ambos fenilo cuando Y es -C(R7R8)-, R3 y R4 son ambos fenilo y R5-R8 son todos -H.

[0015] Puede prepararse una composición farmacéutica que comprende un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula (I) estructural. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una concentración eficaz del compuesto.

15 [0016] La presente invención se refiere a compuestos para uso en tratar a un sujeto que padece melanoma o cáncer de riñón. El medicamento para administrar al sujeto comprende una cantidad eficaz de taxol o un análogo de taxol y una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (I).

20 [0017] Los compuestos descritos aumentan la actividad anticancerígena de taxol y análogos de taxol. Además, estos compuestos tienen efectos secundarios tóxicos mínimos. En consecuencia, es posible aumentar la eficacia de taxol y análogos del mismo cuando se usan en combinación con los compuestos descritos, incluso cuando se aproxima a las dosis más elevadas toleradas de taxol. Por tanto, se espera que la terapia de combinación con los compuestos de la presente invención proporcione resultados clínicos mejorados para los pacientes con cánceres que están tratándose con taxol. Mediante la administración conjunta de los compuestos descritos con taxol, también es posible conseguir la misma eficacia terapéutica previamente conseguida con dosis superiores de taxol, reduciendo de ese modo los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida del paciente.

### Breve descripción de los dibujos

30 [0018] Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, tal como se ilustran en los dibujos adjuntos, que con caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en todas las vistas diferentes. Los dibujos no son necesariamente a escala, poniendo énfasis en su lugar en la ilustración de los principios de la invención.

La figura 1 es una gráfica que muestra el volumen del tumor promedio en mililitros con el tiempo (en días) en ratones desnudos tratados con vehículo; compuesto (1) (50 mg/kg); paclitaxel (5 mg/kg); compuesto (1) (25 mg/kg) y paclitaxel (5 mg/kg); o compuesto (1) (50 mg/kg) y paclitaxel (5 mg/kg). Los tumores se generaron a partir de la línea celular de tumor de mama humano MDA-435.

35 La figura 2 es una gráfica que muestra el cambio de peso en porcentaje con el tiempo en ratones desnudos tratados con vehículo; compuesto (1) (50 mg/kg); paclitaxel (5 mg/kg); compuesto (1) (25 mg/kg) y paclitaxel (5 mg/kg); o compuesto (1) (50 mg/kg) y paclitaxel (5 mg/kg). Los ratones estuvieron tratándose para tumores generados a partir de la línea celular de tumor de mama humano MDA-435.

La figura 3 es la estructura de taxol (paclitaxel).

40 La figura 4 es la estructura de taxotere (docetaxel).

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

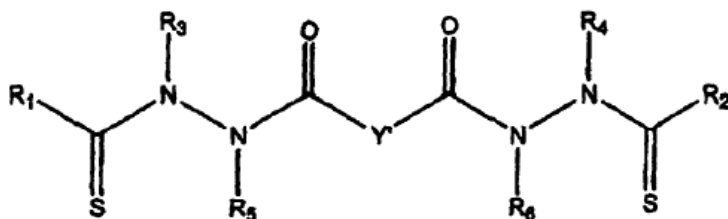
La figura 26 es la estructura de un polímero que comprende un grupo análogo de taxol colgante del esqueleto

de polímero. El polímero es un terpolímero de las tres unidades monoméricas mostradas.

### Descripción detallada de la invención

5 [0019] En una realización preferida, Y en la fórmula (I) estructural es un enlace covalente o un grupo hidrocarbilo de cadena lineal sustituido o no sustituido. R7 y R8 son tal como se describieron para la fórmula (I) estructural. Preferiblemente, Y es un enlace covalente, -C(R7R8)-, -(CH2CH2)-, trans-(CH=CH)-, cis-(CH=CH)-, o -(CC)-. Incluso más preferiblemente, Y es un enlace covalente o -C(R7R8)-.

[0020] En una realización preferida, Y en la fórmula (I) estructural es un enlace covalente o -C(R7R8)- y el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula estructural (III):



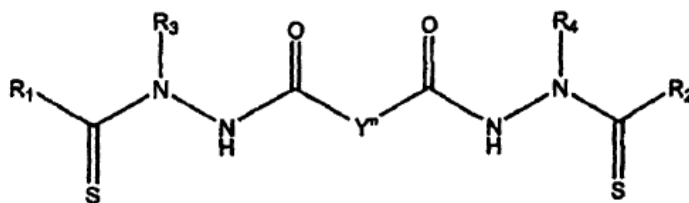
(III).

10

R1-R8 son tal como se describieron para la fórmula (I) estructural. Y' es un enlace covalente o -C(R7R8)-. Preferiblemente, R7 y R8 son ambos metilo; R7 y R8, tomados juntos, son propileno o butileno, o R7 es -H y R8 es alquilo inferior (preferiblemente metilo), tienilo, fenilo, bencilo o amino.

15

[0021] En una realización más preferida, R5-R8 en la fórmula (III) estructural son -H y el compuesto está representado por la fórmula estructural (IV):



(IV).

R1-R4 en la fórmula estructural (IV) son tal como se describieron en la fórmula (I) estructural. Y'' es un enlace covalente o -CH2-.

20

[0022] En un primer ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (IV) estructural, R3 y R4 son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido, preferiblemente ambos un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido y más preferiblemente ambos un grupo metilo o etilo. Cuando R3 y R4 en la fórmula (IV) estructural son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos un grupo arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo fenilo con al menos un sustituyente distinto de un grupo alifático).

25

[0023] En un segundo ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (IV) estructural, R3 y R4 son ambos un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. Si R3 y R4 en la fórmula (IV) estructural son ambos un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos: 1) un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o 2) un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

30

[0024] En un tercer ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (IV) estructural, R3 y R4 son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático). Cuando R3 y R4 en la fórmula (IV) estructural son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos: 1) un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o 2) un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

35

[0025] En un cuarto ejemplo de un compuesto representado por la fórmula estructural (IV), R1 y R2 son ambos un grupo arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no

sustituido o un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático). Más preferiblemente, R3 y R4 son ambos metilo y el resto de las variables son tal como se describieron anteriormente.

[0026] En una realización preferida, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula estructural (III), en el que al menos uno de R1-R4 es un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilo sustituido, o un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático. Preferiblemente, R5-R8 son todos -H.

[0027] Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula estructural (IV): R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos o-CH3-fenilo; R1 y R2 son ambos o-CH3C(O)O-fenilo, y R3 y R4 son fenilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos etilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos n-propilo; R1 y R2 son ambos p-cianofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos p-nitrofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos n-butilo; R1 y R2 son ambos p-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo;

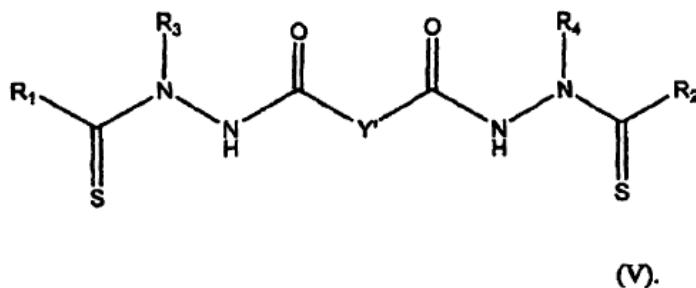
R1 y R2 son ambos 3-nitrofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-cianofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-fluorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2-furanilo, y R3 y R4 son ambos fenilo;

R1 y R2 son ambos 2-metoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-metoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos etilo; R1 y R2 son ambos 2,5-difluorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-diclorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetilfenilo, y R3 y R4 son ambos metilo;

R1 y R2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo;

R1 y R2 son ambos 3,6-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos 2-etilfenilo; R1 y R2 son ambos 2-metil-5-piridilo, y R3 y R4 son ambos metilo; o R1 es fenilo; R2 es 2,5-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo.

[0028] En una realización preferida, Y en la fórmula estructural (I) es -C(R7R8)-, y R5 y R6 son ambos -H. Cuando Y es un enlace covalente o -C(R7R8)- y R5 y R6 son ambos -H, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula estructural (V):



R1-R4, R7 y R8 son tal como se describieron para la fórmula estructural (I) e Y' es un enlace covalente o -C(R7R8)-. R7 y R8 son iguales o diferentes. Preferiblemente, R7 y R8 son ambos metilo; R7 y R8, tomados juntos, son propileno o butileno; o R7 es -H y R8 es alquilo inferior (preferiblemente metilo), tienilo, fenilo o bencilo.

En un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (V) estructural, R1 y R2 son ambos grupos arilo o arilo sustituido y R3 y R4 son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido; preferiblemente, R1 y R2 son ambos grupos arilo o arilo sustituido, y R3 y R4 son ambos metilo o etilo, R7 es -H y R8 es -H o metilo. En otro sustituido o no sustituido, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos: 1) un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o 2) un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

En un tercer ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (IV) estructural, R3 y R4 son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático). Cuando R3 y R4 en la fórmula (IV) estructural son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos: 1) un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o 2) un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido.

En un cuarto ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (IV) estructural, R1 y R2 son ambos un grupo arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido o un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático). Más preferiblemente, R3 y R4 son ambos metilo y el resto de las variables son tal como se describieron anteriormente.

En una cuarta realización preferida, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula (III) estructural, en el que al menos uno de R1-R4 es un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilo sustituido, o un grupo fenilo

sustituido con al menos un grupo distinto de un grupo alifático. Preferiblemente, R5-R8 son todos -H.

5 Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula (IV) estructural: R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos o-CH<sub>3</sub>-fenilo; R1 y R2 son ambos o-CH<sub>3</sub>C(O)O-fenilo, y R3 y R4 son fenilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos etilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos n-propilo; R1 y R2 son ambos p-cianofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos p-nitrofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos n-butilo; R1 y R2 son ambos p-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-nitrofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-cianofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-fluorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2-furanilo, y R3 y R4 son ambos fenilo;

10 R1 y R2 son ambos 2-metoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 3-metoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos etilo; R1 y R2 son ambos 2,5-difluorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-diclorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetilfenilo, y R3 y R4 son ambos metilo;

R1 y R2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo, y R3 y R4 son ambos metilo;

15 R1 y R2 son ambos 3,6-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos fenilo, y R3 y R4 son ambos 2-etilfenilo; R1 y R2 son ambos 2-metil-5-piridilo, y R3 y R4 son ambos metilo; o R1 es fenilo; R2 es 2,5-dimetoxifenilo, y R3 y R4 son ambos metilo.

20 En una cuarta realización preferida, Y en la fórmula (I) estructural es -C(R7R8)-, y R5 y R6 son ambos -H. Cuando Y es un enlace covalente o -C(R7R8)- y R5 y R6 son ambos -H, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula (V) estructural:

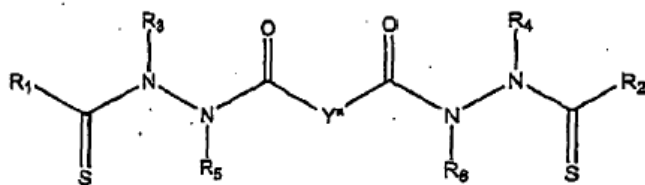
R1-R4, R7 y R8 son tal como se describieron para la fórmula (I) estructural y Y' es un enlace covalente o -CR7R8-.

R7 y R8 son iguales o diferentes. Preferiblemente, R7 y R8 son ambos metilo; R7 y R8, tomados juntos, son propileno o butileno; o R7 es -H y R8 es alquilo inferior (preferiblemente metilo), tienilo, fenilo o bencilo.

25 [0029] En un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula estructural (V), R1 y R2 son ambos grupos arilo o arilo sustituido y R3 y R4 son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido; preferiblemente, R1 y R2 son ambos grupos arilo o arilo sustituido, y R3 y R4 son ambos metilo o etilo, R7 es -H y R8 es -H o metilo. En otro ejemplo de un compuesto representado por la fórmula estructural (V), R1 y R2 son ambos fenilo o fenilo sustituido y R3 y R4 son ambos metilo, etilo, fenilo, o tienilo. Cuando R1 y R2 son ambos fenilo o fenilo sustituido y R3 y R4 son ambos metilo, etilo, fenilo, o tienilo, entonces preferiblemente, R7 y R8, tomados juntos, son propileno o butilenos. Todavía en otro ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (V) estructural, Y' es un enlace covalente o -CR7R8-; R1 y R2 son ambos un grupo arilo sustituido o no sustituido; R3 y R4 son ambos -H, metilo o etilo; y R7 es -H y R8 es -H o metilo.

30 [0030] Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula estructural (V): R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es etilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos fenilo; R7 y R8 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 2-tienilo; R3 y R4 son ambos fenilo y R7 y R8 son ambos metilo; R1 y R2 son ambos 4-cianofenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es bencilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es etilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos etilo; R7 es -H y R8 es n-butilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es iso-propilo; R1 y R2 son ambos 3-nitrofenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 4-clorofenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es 3-tienilo; R1 y R2 son ambos fenilo; R3 y R4 son ambos metilo y R7 y R8, tomados juntos, son propileno; R1 y R2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2-cloro-5-metoxifenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-difluorofenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-diclorofenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2,6-dimetoxifenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetilfenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R3 y R4 son ambos etilo; R7 es -H y R8 es metilo y R1 y R2 son ambos 2,5-dietoxifenilo; R3 y R4 son ambos metilo; R7 es -H y R8 es metilo.

50 [0031] En una realización preferida, Y en la fórmula estructural (I) es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-. Cuando Y es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula (VI) estructural:



(VI).

R1-R6 en la fórmula estructural (VI) son tal como se describieron para la fórmula (I) estructural. R5 y R6 son iguales o diferentes. Y" es un enlace covalente o -CH2-.

5 [0032] En un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula (VI) estructural, R5 y R6 son ambos un grupo alquilo inferior (preferiblemente metilo). Cuando R5 y R6 son ambos un grupo alquilo inferior, entonces R1 y R2 son preferiblemente ambos fenilo o fenilo sustituido y R3 y R4 son preferiblemente ambos un grupo alquilo inferior.

10 [0033] Los siguientes son ejemplos más específicos de compuestos de la presente invención: R1 y R2 son ambos fenilo, R3 y R4 son ambos fenilo, R5 y R6 son ambos metilo, y R7 y R8 son ambos -H; R1 y R2 son ambos fenilo, R3 y R4 son ambos fenilo, R5 y R6 son ambos n-hexilo, y R7 y R8 son ambos -H; R1 y R2 son ambos fenilo, R3 y R4 son ambos metilo, R5 y R6 son ambos metilo, y R7 y R8 son ambos -H; R1 y R2 son ambos fenilo, R3 y R4 son ambos metilo, R5 y R6 son ambos metilo, y R7 es -H y R8 es metilo; R1 y R2 son ambos 4-clorofenilo, R3 y R4 son ambos metilo, R5 y R6 son ambos metilo, y R7 y R8 son ambos -H.

[0034] En las fórmulas estructurales (I), (III)-(VI), R1 y R2 son iguales o diferentes; y/o R3 y R4 son iguales o diferentes. Preferiblemente, R1 y R2 son iguales, y R3 y R4 son iguales.

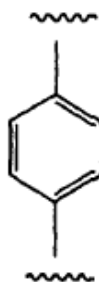
15 [0035] Un "grupo hidrocarbilo de cadena lineal" es un grupo alquileo, es decir, -(CH2)<sub>x</sub>-, con uno o más (preferiblemente uno) grupos metileno opcionalmente sustituidos con un grupo de unión. x es un número entero positivo (por ejemplo, entre 1 y aproximadamente 10), preferiblemente entre 1 y aproximadamente 6 y más preferiblemente 1 ó 2. Un "grupo de unión" se refiere a un grupo funcional que sustituye a un metileno en un hidrocarbilo de cadena lineal. Ejemplos de grupos de unión adecuados incluyen una cetona (-C(O)-), alqueno, alquino, fenileno, éter (-O-), tioéter (-S-), o amina [-N(Ra)]-, en los que Ra se define a continuación. Un grupo de unión preferido es -C (R7R8)-, en el que R7 y R8 se definieron anteriormente. Sustituyentes adecuados para un grupo alquileo y un grupo hidrocarbilo son aquellos que no interfieren sustancialmente con las reacciones descritas en el presente documento. R7 y R8 son sustituyentes preferidos para un alquileo o grupo hidrocarbilo.

20 [0036] Un grupo alifático es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal, ramificado o cíclico que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación. Normalmente, un grupo alifático de cadena lineal o ramificado tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta aproximadamente 10, y un grupo alifático cíclico tiene desde 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta aproximadamente 8. Un grupo alifático es preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo u octilo, o un grupo cicloalquilo con de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8 también se denomina como un grupo "alquilo inferior".

[0037] Los grupos aromáticos incluyen grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo, y antracilo, y grupos heteroarilo tales como imidazolilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirroilo, pirazinilo, tiazol, oxazolilo, y tetrazol.

35 [0038] Los grupos aromáticos también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados en los que un anillo aromático carbocíclico o un anillo de heteroarilo está fusionado a uno o más de otros anillos de heteroarilo. Los ejemplos incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

40 [0039] El término "arileno" se refiere a un grupo arilo que está conectado al resto de la molécula mediante otros dos enlaces. A modo de ejemplo, la estructura de un grupo 1,4-fenileno se muestra a continuación:



Los sustituyentes para un grupo arileno son tal como se describen a continuación para un grupo arilo.

[0040] Los anillos heterocíclicos no aromáticos son anillos carbocíclicos no aromáticos que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. El anillo puede ser de cinco, seis, siete u ocho miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, y tiazolidinilo.

[0041] Los términos “alcoxi inferior”, “acilo inferior”, “(alcoxi inferior)metilo” y “(alquil inferior)tiometilo” significan -O-(alquilo inferior), -C(O)-(alquilo inferior), -CH<sub>2</sub>-(alquilo inferior) y -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo inferior), respectivamente. Los términos “alcoxi inferior sustituido” y “acilo inferior sustituido” significan -O-(alquilo inferior sustituido) y -C(O)-(alquilo inferior sustituido), respectivamente.

[0042] Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo bencílico o arilo (carbocíclico y heteroarilo) son aquellos que no interfieren sustancialmente en la capacidad de los compuestos descritos para potenciar la actividad anticancerígena de taxol y análogos del mismo. Un sustituyente interfiere sustancialmente con la capacidad de un compuesto descrito para potenciar la actividad anticancerígena cuando se reduce la potenciación en más de aproximadamente el 50% en un compuesto con el sustituyente comparado con un compuesto sin el sustituyente. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen -OH, halógeno (-Br, -Cl, -I y -F), -Ra, -O-CORa, -CORa, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -NHRa, -N(RaRb), -COORa, -CHO, -CONH<sub>2</sub>, -CONHRA, -CON(RaRb), -NHCORa, -NRCORa, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCONRaH, -NHCON(RaRb), -NRcCONH<sub>2</sub>, -NRcCONRaH, -NRcCON(RaRb), -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NHRa, -C(=NH)-N(RaRb), -C(=NRC)-NH<sub>2</sub>, -C(=NRC)-NHRa, -C(=NRC)-N(RaRb), -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NHRa, -NH-C(=NH)-N(RaRb), -NH-C(=NRC)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NRC)-NHRa, -NH-C(=NRC)-N(RaRb), -NRdH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -NRd-C(=NH)-NHRa, -NRd-C(=NH)-N(RaRb), -NRd-C(=NRC)-NH<sub>2</sub>, -NRd-C(=NRC)-NHRa, -Rd-C(=NRC)-N(RaRb), -NHNH<sub>2</sub>, -NHNHRa, -NHRaRb, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHRa, -SO<sub>2</sub>NRaRb, -CH=CHRa, -CH=CRaRb, -CRc=CRaRb, -CRc=CHRa, -CRc=CRaRb, -CCRa, -SH, -SO<sub>k</sub>Ra (k es 0, 1 ó 2) y -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>. Ra-Rd son cada uno independientemente un grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, aromático o aromático sustituido, preferiblemente un grupo alquilo, bencílico o arilo. Además -NRaRd, tomados juntos, también pueden formar un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido. Un grupo heterocíclico no aromático, un grupo bencílico o un grupo arilo también pueden tener un grupo alifático o alifático sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido también puede tener un anillo heterocíclico no aromático, un anillo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido, heterocíclico no aromático, un grupo arilo sustituido o bencilo sustituido pueden tener más de un sustituyente.

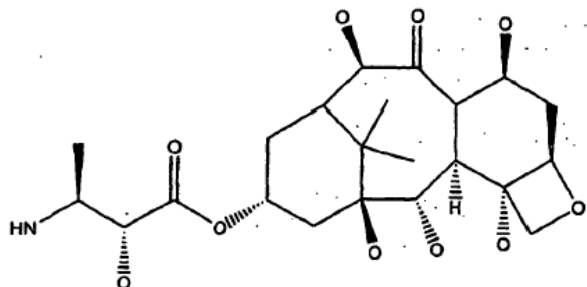
[0043] También se incluyen en la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. El compuesto de la presente invención que tiene un grupo suficientemente ácido, uno suficientemente básico, o ambos grupos funcionales y como consecuencia puede reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas, y ácidos orgánicos e inorgánicos, para formar una sal. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Ejemplos de tales sales incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxi-butilato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato o mandelato.

[0044] Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos, y similares. Por tanto, tales bases útiles para preparar las sales de esta invención incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio y similares.

[0045] Taxol, también denominado como “paclitaxel”, es un fármaco anticancerígeno bien conocido que actúa inhibiendo la formación de microtúbulos. Se conocen muchos análogos de taxol, incluyendo taxotere, cuya estructura se muestra en la figura 4. Taxotere también se denomina como “docetaxol”. Las estructuras de otros análogos de taxol se muestran en las figuras 5-25. Estos compuestos tienen el esqueleto de taxano básico como una característica estructural común y



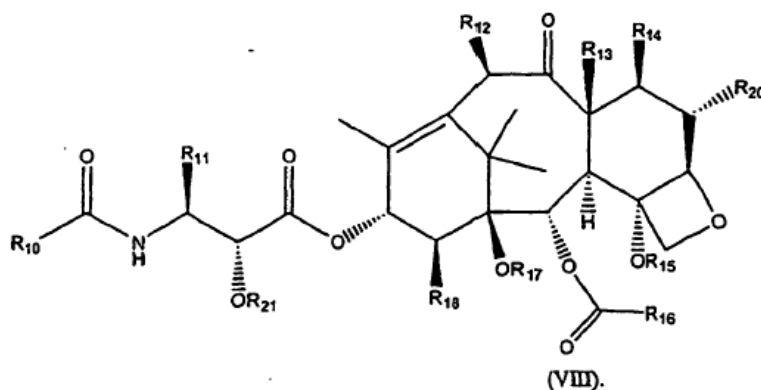
5 también han demostrado tener la capacidad de parar las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados. Por tanto, es evidente a partir de las figuras 5-25 que una amplia variedad de sustituyentes pueden decorar el esqueleto de taxano sin afectar adversamente a la actividad biológica. También es evidente que cero, uno o ambos anillos de ciclohexano de un análogo de taxol pueden tener un doble enlace en la posición indicada. Para fines de claridad, el esqueleto de taxano básico se muestra a continuación en la fórmula estructural (VII):



(VII).

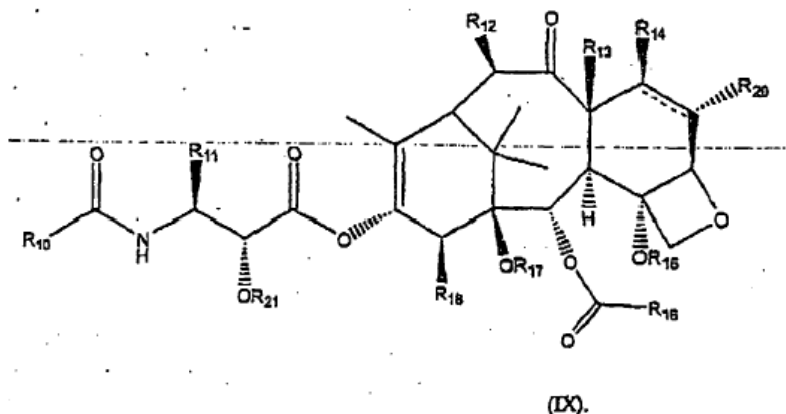
10 Se han omitido los dobles enlaces de los anillos de ciclohexano en el esqueleto de taxano representado por la fórmula estructural (VII). Debe entenderse que el esqueleto de taxano básico puede incluir cero o un doble enlace en uno o ambos anillos de ciclohexano, tal como se indica en las figuras 5-25 y las fórmulas (VII) y (IX) estructurales de a continuación. También se han omitido varios átomos de la fórmula (VII) estructural para indicar sitios en los que se produce comúnmente la variación estructural entre los análogos de taxol. Por ejemplo, la sustitución en el esqueleto de taxano simplemente con un átomo de oxígeno indica que comúnmente se encuentra en el sitio hidroxilo, acilo, alcoxi u otro sustituyente que lleve oxígeno. Debe entenderse que estas y otras sustituciones en el esqueleto de taxano también pueden realizarse sin perder la capacidad para potenciar y estabilizar la formación de microtúbulos. Por tanto, el término "análogo de taxol" se define en el presente documento para significar un compuesto que tiene el esqueleto de taxol básico y que favorece la disociación de los microtúbulos.

[0046] Normalmente, los análogos de taxol usados en el presente documento están representados por la fórmula (VIII) o (IX) estructural:



(VIII).

20



- [0047] R10 es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, -SR19, -NHR19 o -OR19;
- 5 [0048] R11 es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;
- [0049] R12 es -H, -OH, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH2-O-(alquilo inferior), -S-CH2-O-(alquilo inferior).
- [0050] R13 es -H, -CH3, o, tomado junto con R14, -CH2-;
- 10 [0051] R14 es -H, -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH2-O-P(O)(OH)2, -O-CH2-O-(alquilo inferior), -O-CH2-S-(alquilo inferior) o, tomado junto con R20, un doble enlace;
- [0052] R15 -H, acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiometano, -OC(O)-O(alquilo inferior), -OC(O)-O(alquilo inferior sustituido), -OC(O)-NH(alquilo inferior) o -OC(O)-NH(alquilo inferior sustituido).
- [0053] R16 es fenilo o fenilo sustituido.
- 15 [0054] R17 es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, (alcoxi inferior)metilo o (alquil inferior)tiometilo.
- [0055] R18 -H, -CH3, o, tomado junto con R17 y los átomos de carbono a los que están unidos R17 y R18, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis miembros;
- [0056] R19 es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido.
- 20 [0057] R20 es -H o un halógeno.
- [0058] R21 es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo inferior o acilo inferior sustituido.
- [0059] Preferiblemente, las variables en las fórmulas (VIII) y (IX) estructurales se definen tal como sigue: R10 es fenilo, terc-butoxilo, -S-CH2-CH-(CH3)2, -S-CH(CH3)3, -S-(CH2)3CH3, -O-CH(CH3)3, -NH-CH(CH3)3, -CH=C(CH3)2 o para-clorofenilo; R11 es fenilo, (CH3)2CHCH2-, -2-furanilo, ciclopropilo o para-toluenilo; R12 es -H, -OH, CH3CO- o -(CH2)2-N-morfolino; R13 es metilo, o, R13 y R14, tomados juntos, son -CH2-;
- R14 es -H, -CH2SCH3 o -CH2-O-P(O)(OH)2; R15 es CH3CO-;
- R16 es fenilo; R17 -H, o, R17 y R18, tomados juntos, son -O-CO-O-;
- R18 es -H; R20 es -H o -F; y R21 es -H, -C(O)-CHBr-(CH2)13-CH3 o -C(O)-(CH2)14-CH3; -C(O)-CH2-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH2-O-C(O)-CH2CH(NH2)-CONH2, -C(O)-CH2-O-CH2CH2OCH3 o -C(O)-O-C(O)-CH2CH3.
- 30 [0060] También un análogo de taxol puede estar unido a o ser colgante de un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una poliácridamida. Un ejemplo de un polímero de este tipo se muestra en la figura 26. El término "análogo de taxol", tal como se usa en el presente documento, incluye tales polímeros.
- 35 [0061] Los compuestos descritos son potenciadores de la actividad anticancerígena de taxol y análogos de taxol. Un compuesto potencia la actividad anticancerígena de taxol o un análogo de taxol cuando la actividad de taxol o el análogo de taxol es mayor cuando se administra en combinación con el compuesto que cuando se administra solo. El grado del aumento de la actividad depende de la cantidad de compuesto administrado. Los compuestos de la presente invención

pueden usarse en combinación con taxol o análogos de taxol para tratar melanoma o cáncer de riñón.

[0062] Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares).

[0063] Con el fin de conseguir una potenciación de la actividad anticancerígena de taxol y análogos de taxol, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y una cantidad eficaz de taxol o análogo de taxol al sujeto. Con respecto al taxol o un análogo de taxol, una "cantidad eficaz" es una cantidad con la que se consiguen normalmente los efectos anticancerígenos. Con respecto al compuesto de la presente invención, una "cantidad eficaz" es la cantidad con la que se consigue un efecto anticancerígeno mayor cuando el compuesto se administra conjuntamente con taxol o un análogo de taxol comparado que cuando se administra taxol o el análogo de taxol solo. El compuesto y taxol (o análogo de taxol) se administran conjuntamente al sujeto como parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente como composiciones farmacéuticas separadas. Cuando se administran como composiciones farmacéuticas separadas, el compuesto de la presente invención y taxol (o análogo de taxol) pueden administrarse simultáneamente o en diferentes momentos, siempre que se conserve el efecto de potenciación del compuesto.

[0064] La cantidad del compuesto y taxol (o análogo de taxol) administrados al sujeto dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad o estado y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de cáncer. Los expertos en la técnica podrán determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las dosis eficaces de taxol y análogo de taxol se conocen bien y normalmente oscilan entre aproximadamente 1 mg/mm<sup>2</sup> al día y aproximadamente 1000 mg/mm<sup>2</sup> al día, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg/mm<sup>2</sup> al día y aproximadamente 500 mg/mm<sup>2</sup> al día. Las cantidades eficaces de un compuesto de la presente invención normalmente oscilan entre aproximadamente 1 mg/mm<sup>2</sup> al día y aproximadamente 10 gramos/mm<sup>2</sup> al día, y preferiblemente entre 10 mg/mm<sup>2</sup> al día y aproximadamente 5 gramos/mm<sup>2</sup>.

[0065] Los compuestos descritos se administran mediante una vía adecuada, incluyendo, por ejemplo, por vía oral en cápsulas, suspensiones o comprimidos o mediante administración parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, la administración sistémica, tales como mediante inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. También pueden administrarse los compuestos por vía oral (por ejemplo, en la dieta), por vía tópica, mediante inhalación (por ejemplo, inhalación intrabronquial, intranasal, oral o gotas intranasales), o por vía rectal, dependiendo del tipo de cáncer que va a tratarse. La administración oral o parenteral son los modos de administración preferidos. Las vías de administración adecuadas de taxol y análogos de taxol se conocen bien en la técnica e incluyen mediante administración parenteral, tal como se describió anteriormente para los compuestos de la presente invención. Las vías de administración adecuadas para taxol y análogos del mismo se conocen bien e incluyen, entre otras, administración oral y parenteral.

[0066] Los compuestos descritos pueden administrarse al sujeto en conjunción con un vehículo farmacéuticamente aceptable como parte de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer. La formulación del compuesto que va administrarse variará según la vía de administración seleccionada (por ejemplo, disolución, emulsión, cápsula). Los vehículos farmacéuticos adecuados pueden contener componentes inertes que no interactúan con el compuesto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica habituales, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Los vehículos farmacéuticos adecuados para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente el 0,9% en mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, disolución de Hank, lactato de Ringer y similares. Se conocen en la técnica métodos para encapsular las composiciones (tal como en un recubrimiento de gelatina dura o ciclodextranos) (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Formulaciones adecuadas de taxol y análogos de taxol se conocen bien en la técnica.

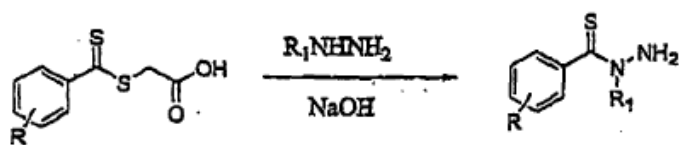
[0067] Los compuestos descritos pueden prepararse según los métodos descritos en los ejemplos 1-12 y también según los métodos descritos en la solicitud de patente provisional de los EE.UU en tramitación con la presente titulada SYNTHESIS OF TAXOL ENHANCERS ("SÍNTESIS DE POTENCIADORES DE TAXOL"), la solicitud provisional de los EE.UU número 60/304.318, presentada el 10 de julio de 2001. Las enseñanzas totales de esta solicitud se incorporan al presente documento por referencia.

[0068] La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes, que no intentan ser limitantes de ninguna manera.

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1

[0069]



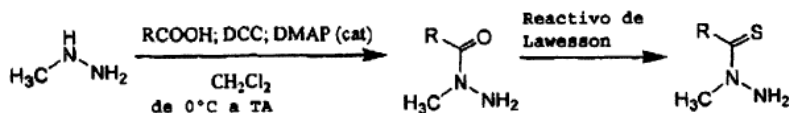
5 [0070] Preparación de N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico: Se preparó N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico, al 88% de rendimiento mediante modificación ligera de la técnica anterior (Acta Chem. Scand. 1961, 1087-1096); <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,3 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H); EM-ES calculada (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S): 166,1; hallada: 167,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

10 [0071] Preparación de N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico: Se añadió bromobenceno (1,6 g, 10 mmol) en 25 ml de disolución en THF anhidro que contenía polvo de magnesio (0,3 g, 12,5 mmol), y se sometió a reflujo durante 2 h. Después de que se enfriara, se añadió la disolución de reacción transparente a disulfuro de carbono (1 ml, 16,8 mmol) a 0°C, y se agitó durante 30 min. a t.a. Entonces se añadió la mezcla resultante a metilhidrazina (1,6 ml, 30 mmol) a 0°C, y se agitó durante otras 2 horas. Se añadió agua (15 ml) a esta disolución y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Se concentró la disolución orgánica hasta un volumen mínimo, y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 1:3-1:1 acetato de etilo : hexanos) para dar N<sup>1</sup>-metilhidrazida del ácido tiobenzoico (0,72 g, rendimiento total: 48%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,3 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H); EM-ES calculada (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S): 166,1; hallada: 167,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 3

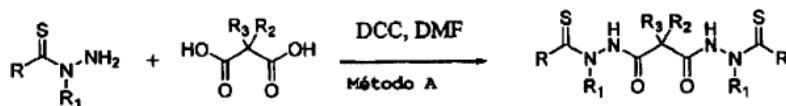
[0072]



20 [0073] Preparación de N-metilhidrazina del ácido 2,5-dimetoxitiobenzoico: se añadió DCC (4,5 g, 21,8 mmol) en una porción a una disolución de ácido 2,5-dimetoxibenzoico (3,6 g, 20 mol), metilhidrazina (1,2 ml, 23 mmol) y DMAP (30 mg, catalizador) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) enfriada en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió la suspensión hasta -20°C durante 1 h y se filtró. Se evaporó la disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó el residuo a vacío. Se disolvió el producto bruto resultante en tolueno (50 ml). Se añadió a esta disolución reactivo de Lawesson (5,8 g, 14 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 40 min., se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió directamente a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: del 25% al 35% de acetato de etilo en hexanos) para dar N-metilhidrazida del ácido 2,5-dimetoxitiobenzoico (3,7 g, rendimiento: 82%) como un sólido color hueso. <sup>1</sup>H-RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,88-6,80(m, 3H), 5,46 (s, 2H), 3,84(s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,28(s, 3H).

Ejemplo 4

[0074]



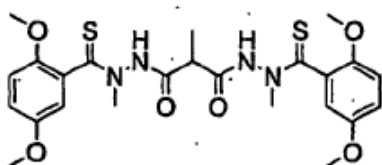
30

35 [0075] Preparación de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoi)hidrazida]: Se añadió DCC (0,22 g, 10,7 mmol) a un disolución agitada de N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico (0,166 g, 10 mmol), HOBtH<sub>2</sub>O (0,15 g, 11 mmol) y ácido malónico (0,052 g, 5 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C. Se agitó la suspensión resultante a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el material precipitado y se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). Se lavaron sucesivamente los filtrados y los lavados combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml), ácido cítrico al 5% (20 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). Tras haberse secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido amarillo, que se lavó con EtOAc caliente. Se obtuvieron 0,16 g (rendimiento del 80%) del producto puro como un polvo amarillo. R<sub>f</sub> 0,3 (Hexano/EtOAc 1:1 v/v); <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 3,1-3,8 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 7,1-7,45 (m, 10 H), 9,5-10,5 (m, 1H) ppm; EM-ES calculada (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 400,1; hallada: 399,1 (M-H)<sup>+</sup>.

40

*Preparación de N-(2-metilmalonil-bis[N'-metil-N'-(2,5-dimetoxi)tiobenzoi]hidrazida]*

[0076]



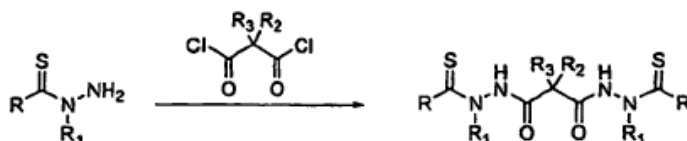
5

10

[0077] Se añadió DCC (4 g, 19 mmol) a una disolución de N-metilhidrazida del ácido 2,5- dimetoxitiobenzoico (3,7 g, 16,4 mmol) y ácido 2-metilomalónico (2 g, 17 mmol) en DMF (20 ml) con agitación a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió la suspensión hasta -20°C durante 1 h y se filtró. Se diluyó el filtrado con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (50 ml x 3), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró hasta el mínimo volumen la disolución de EtOAc, y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: de 1:4 a 2:1, acetato de etilo:hexanos) para dar el compuesto del título (3,5 g, el 80 %) como polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12-9,14 (2H), 7,12-6,81 (m, 6H), 4,01-3,78(m, 6H), 3,75-3,22(m, 6H), 2,82-2,62(m, 1H), 1,12-0,11(m,3H); EM-ES calculada (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): 534,16; hallada: 535,1 (M+H).

Ejemplo 5

[0078]



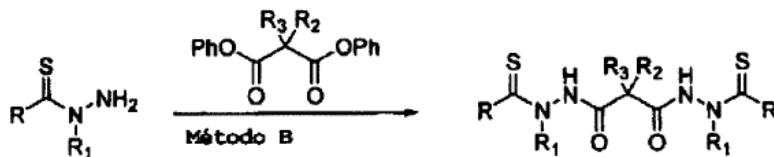
15

[0079] Preparación de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoi)l]hidrazida: posteriormente se añadieron trietilamina (8.5 ml) y bicloruro de malonilo (3.05 ml) a una disolución de N-metilhidrazina del ácido tiobenzoico (10 g) agitada a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min., se lavó con agua (3x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por recristalización en bicloruro de metileno (35 ml) dio el producto como cristales amarillo claro (9,0 g, al 75%) que fue idéntico al producto obtenido en el ejemplo 6.

20

Ejemplo 6

[0080]



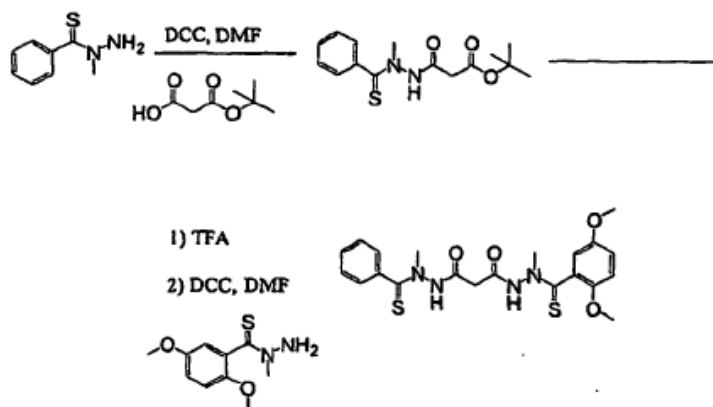
25

30

[0081] Preparación de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoi)l]hidrazida: Se calentó a reflujo durante 72 H una disolución agitada de N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico (1,66 g, 10 mmol) y malonato de difenilo (1,30 g, 5,08 mmol) en THF seco (100 ml). Entonces se eliminaron los compuestos volátiles bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y EtOAc como eluyente (gradiente de desde 4:1 v/v hasta 1:1 v/v). Se obtuvieron 1,07 g (rendimiento del 51%) del producto puro N-malonil-bis [N'-metil-N'-(tiobenzoi)l]hidrazida] como un polvo amarillo. Las propiedades físicas fueron idénticas a las obtenidas en el ejemplo 5.

Ejemplo 7

[0082]

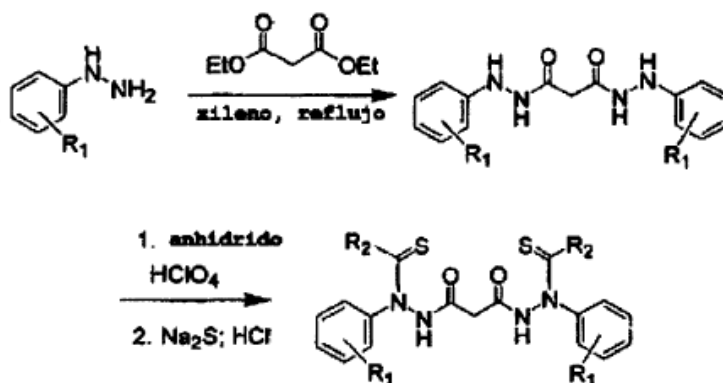


5 [0083] Se agitó una suspensión de N-metilhidrazida del ácido tiobenzoico (1,0 g, 6 mmol), malonato de mono-terc-butilo (1,0 ml, 6 mmol), HOBt-H<sub>2</sub>O (0,98 g, 7,2 mmol), y DCC (1,34 g, 6,5 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C durante 3 h y entonces a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el material precipitado y se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron sucesivamente los lavados y filtrados combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml), ácido cítrico al 5% (20 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). Tras haberse secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó el disolvente bajo presión reducida para conseguir el producto bruto como un sólido, que se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se obtuvieron 0,94 g (rendimiento del 51%) del producto puro terc-butil éster del ácido N'-metil-N'-tiobenzoilhidrazinocarbonilo)-acético como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,6-1,7 (ds, 9H), 3,1-4,1 (m, 5H), 7,3-7,7 (m, 5H), 9,7-10,3 (ds, 1H) ppm; EM-ES calculada (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S): 308; hallada: 307 (M-H)<sup>+</sup>.

15 [0084] Se agitó una disolución del terc-butil éster del ácido N'-metil-N'-tiobenzoilhidrazinocarbonilo)-acético (0,19 g, 0,6 mmol) y TFA (0,12 ml, 1,6 mmol) en DCM seco (10 ml) a 10°C - 15°C durante 12 h (se monitorizó la reacción mediante TLC). Se eliminaron los componentes volátiles bajo presión reducida (temperatura de baño inferior a 5°C). Tras haberse secado en vacío, se añadió DMF (3 ml) seguido por la adición de DCC (0,13 g, 0,6 mmol), HOBt H<sub>2</sub>O (93 mg, 0,7 mmol) y N-metilhidrazida del ácido tio-2,5-dimetoxibenzoico (0,13 g, 0,57 mmol). Se agitó la disolución resultante durante media hora a 0°C y entonces a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el material precipitado y se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron sucesivamente los lavados y filtrados combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml), ácido cítrico al 5% (10 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). Tras haberse secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó el disolvente bajo presión reducida para conseguir el producto bruto como un aceite, que se purificó mediante CGS (cromatografía en columna de gel de sílice) (de 4:1 hexano/EtOAc a 2:1 EtOAc/Hexano). Se obtuvieron 0,14 g (rendimiento del 53%) del producto puro como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,1-3,9 (m, 18H), 6,7-7,4 (m, 9H) ppm; EM-ES calculada (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): 460,1; calculada: 461,1 (M+H)<sup>+</sup>.

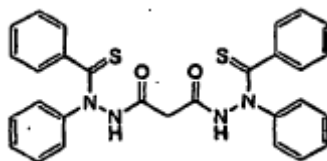
25 Ejemplo 8

[0085]



Preparación de N-N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida]

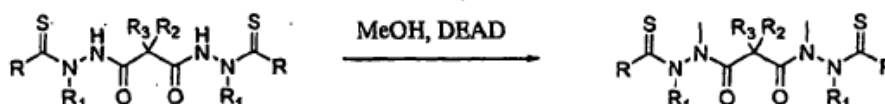
[0086]



- 5 [0087] Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de fenilhidrazina (30 ml) y malonato de etilo (en xileno (150 ml). Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se recogieron los precipitados por medio de filtración y se lavaron con etanol para dar N-malonil-bis(N'-fenilhidrazida) como un sólido blanco (14 g). Se suspendió la hidrazida (3,4 g) en anhídrido acético (30 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A esto se añadió gota a gota ácido perclórico (3 ml, al 57% en agua). La mezcla de reacción se convirtió en una solución clara inicialmente y entonces solidificó rápidamente. Tras permanecer a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió éter (50 ml). Se filtró la suspensión resultante y se lavó con éter (2 x 00 ml) para dar las sales perclorato como un sólido blanco (5,7 g). Las sales se introdujeron en acetona y se añadieron como una suspensión durante 5 min. a Na<sub>2</sub>S (90 ml, 0,6 M en agua) agitado a temperatura ambiente. Tras 30 min., se acidificó la reacción con HCl(c) para dar una suspensión amarilla. Se recogió el sólido por medio de filtración y se lavó con agua (20 ml) y éter (2x25 ml) para dar N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidrazida] como un sólido color hueso (3,6 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2 (m, 20H), 3,5 (br s, 2H) ppm; MS calculada (C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 524,13; hallada: 525,1 (M-H)<sup>+</sup>
- 10
- 15

Ejemplo 9

[0088]



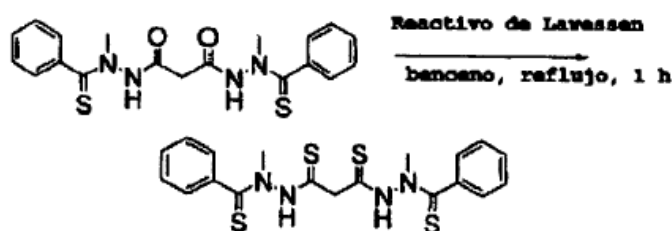
20

Preparación de N-malonil-bis[N'-metil-N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida]

- 25 [0089] Se añadió una disolución de DEAD (0,12 ml) en THF (3 ml) gota a gota a una disolución agitada de N-malonilbis[N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida] (180 mg, 0,34 mmol), MeOH (22 µL) y trifenilfosfina (200 mg, 0,64 mmol) en THF seco 10 ml). Se agitó la disolución naranja resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Tras eliminar los componentes volátiles, se purificó el producto bruto mediante CGS (3:1 Hexano/EtOAc) para dar 98 mg (rendimiento del 52%) del compuesto del título como un sirope. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,3-4,5 (m, 8H), 7,1-7,8 (m, 20H) ppm; EMES calculada (C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 552; hallada: 551 (M-H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 10

30 [0090]

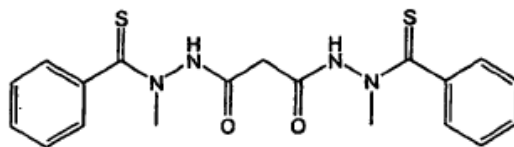


- 35 [0091] Se calentó a reflujo durante 1 h una mezcla agitada de material inicial N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidrazida] (0,1 g, 0,25 mmol) y reactivo de Lawessen (0,15 g, 0,37 mmol) en benceno seco (20 ml). Tras haberse enfriado a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de una capa de gel de sílice, se lavó con THF (2x15 ml). Se combinaron los filtrados y los lavados y se concentraron bajo presión reducida. El lavado en cromatografía en columna de gel de sílice (de hexano a 4:1 hexano/EtOAc a 2:1 hexano/EtOAc) dio N-bis(tiomalonil)-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidrazida] como un sirope claro (16 mg, al 15%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,80-3,95 (m, 8H), 7,02-7,30 9m, 10H). EM-ES calculada (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S<sub>4</sub>):

432,06; hallada: 433,0 (M+H)<sup>+</sup>.

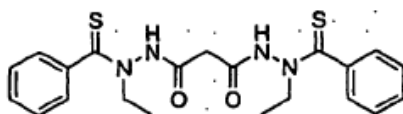
Ejemplo 11

[0092] Los compuestos mostrados a continuación se prepararon mediante los procedimientos descritos anteriormente. Se proporcionan los datos analíticos para estos compuestos.



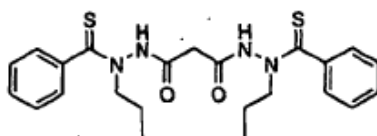
5

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,1-3,8 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 7,1- 7,45 (m, 10H), 9,5 -10,5 (m, 1H) ppm; EM-ES calculada (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 400,1; hallada: 399,1 (M-H)<sup>+</sup>.



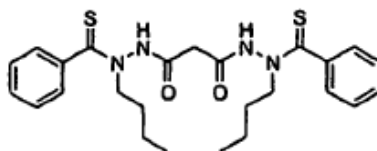
10

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0-1,35 (m, 6H), 3,0-4,3 (m, 6H), 7,05-7,40 (m, 10H), 9,1-10,1 (m, 2H); EM-ES calculada (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 428,8; hallada: 427 (M-H)<sup>+</sup>. Cálculo analítico para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (428,13) C, 58,85; H, 5,64; N, 13,07; S, 14,96. Hallado: C, 58,73;H, 5,62; N, 12,97; S, 14,96.



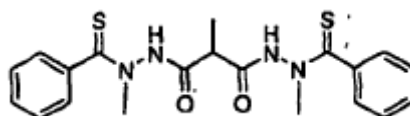
15

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,7-1,0 (m, 6H), 1,4-1,9 (m, 4H), 3,1-4,2 (m, 6H), 7,1-7,4 (m, 10H), 8,9-10,2 (m, 2H) ppm; EM-ES (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 456,1; hallada: 455,1 (M-H)<sup>+</sup>.



20

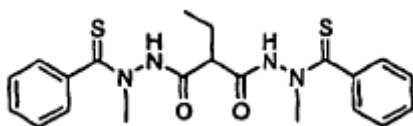
p.f. 141-143°C; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,6-1,05 (m, 6H), 1,1-1,9 (m, 8H), 3,0-4,2 (m, 6H), 7,0-7,35 (m, 10H), 8,9-11 (ms, 2H). EM-ES (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 484,2; hallada: 483,1 (M-H)<sup>+</sup>. Cálculo analítico para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (484,2) C, 61,95; H, 6,65; N, 11,56; S, 13,23. Hallado: C, 61,98; H, 6,52; N, 11,26; S, 13,16.



25

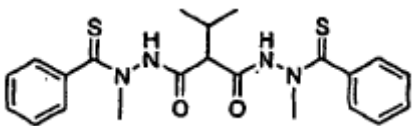
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,4-0,9 (dd, 3H, J=7), 2,7 (q, 1H), 3,1-3,6 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10H), 10,9 (a, 2H) ppm; EM-ES (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 414; hallada: 413 (M-H)<sup>+</sup>.



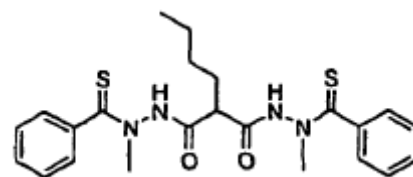


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,5 (t, 3H,  $J=7$ ), 1,1-1,6 (m, 2H), 2,7 (t, 1H,  $J=7$ ), 3,1-3,3 (m, 6H), 7,0-7,3 (m, 10H), 10,25 (s, 2H) ppm; EM ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 428,1; hallada: 427,1 (M-H) $^+$ .

5

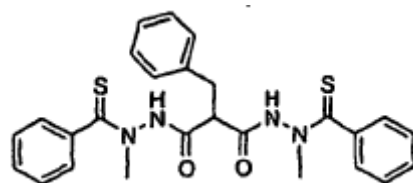


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,5 (d, 6H,  $J=7$ ), 0,9-1,2 (m, 1H), 3,0-4,1 (m, 7H), 7,1-7,4 (m, 10H), 10,3 (s, 2H) ppm; EM-ES ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 442,1; hallada: 441,1 (M-H) $^+$ .



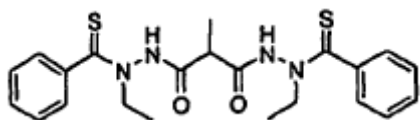
10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,4-1,3 (m, 5H), 1,5-1,8 (m, 2H), 3,0-3,7 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10H), 11 (s, 2H) ppm ; EM ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 456,1; hallada: 455,1 (M-H) $^+$ .



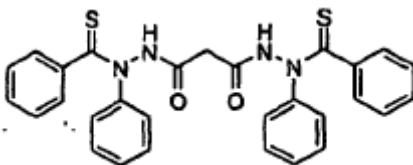
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,1 (d, 2H,  $J=7$ ), 2,9 (t, 1H,  $J=7$ ), 3,1-3,5 (m, 6H), 6,8-7,4 (m, 15H), 11 (s, 2H) ppm; EM ( $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 490,1; hallada: 489,1 (M-H) $^+$ .

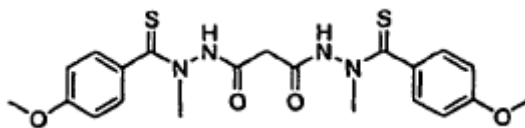


20

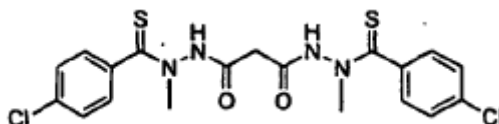
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,4 (d, 3H,  $J=7$ ), 1,0-1,4 (m, 6H), 2,75 (q, 1H), 3,0-4,3 (m, 4H), 7,1-7,4 (m, 10H), 10,6 (s, 2H); EM-ES calculada para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 442,1; hallada: 441,1 (M-H) $^+$ ; Cálculo analítico para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  (442,15) C, 59,70; H, 5,92; N, 12,66; S, 14,49. Hallado: C, 59,64; H, 5,92; N, 12,59; S, 14,47.



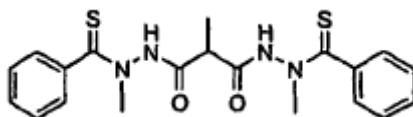
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,20 (a, 2H), 7,1-7,6 (m, 20 H), 11,5 (s, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 524,1; hallada: 523,1 ( $\text{M-H}^+$ ).



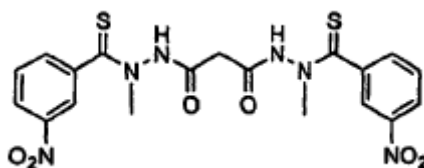
5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,0-4,3 (m, 14H), 6,6-7,5 (m, 8H), 10,4 (s, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 460,2; hallada: 461,2 ( $\text{M-H}^+$ ).



10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,65-3,60 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 8H), 11,1 (a, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 468,0; hallada: 467,9 ( $\text{M-H}^+$ ).

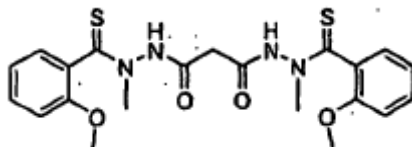


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,4 (d, 3H,  $J=7$ ), 2,7 (q, 1H,  $J=7$ ), 3,0-3,8 (m, 6H), 7,2-8,2 (m, 8H), 10,5-10,7 (ms, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 482,0; hallada: 481,0 ( $\text{M-H}^+$ ).



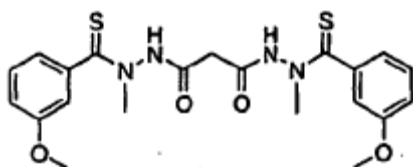
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,9-3,8 (m, 6H), 7,3-7,7 (m, 4H), 8,0-8,3 (m, 4H), 10,9 (s, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ ): 490,0; hallada: 489,0 ( $\text{M-H}^+$ ).

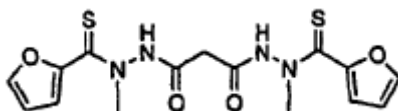


20

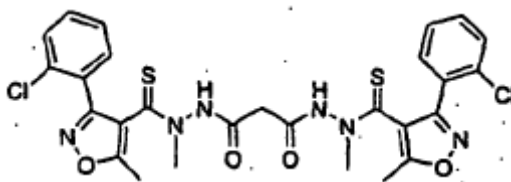
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,1-3,9 (m, 14H), 6,7-7,8 (m, 8H), 9,0-10 (m, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ): 460,1; hallada: 459,1 ( $\text{M-H}^+$ ).



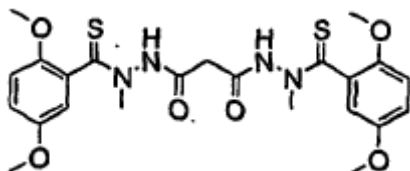
(SBR-11-5032):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,0-3,9 (m, 14H), 6,7-7,3 (m, 8H), 9,0-10 (m, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ): 460,1; hallada: 459,1 ( $\text{M-H}^+$ ).



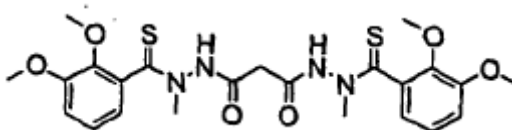
5  $^1\text{H-RMN}$  (acetona- $d_6$ )  $\delta$  3,5 (s, 2H), 6,45 (d, 2H,  $J=5$ ), 6,9 (d, 2H,  $J=5$ ), 7,2-7,6 (m, 12H), 10,6 (s, 2H) ppm; EMES calculada ( $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ): 504,1; hallada: 503,1 ( $\text{M-H}^+$ ).



10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,60 (s, 6H), 3,05 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 7,15-7,50 (m, 8H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ ): 630,1; hallada: 629,1 ( $\text{M-H}^+$ ).

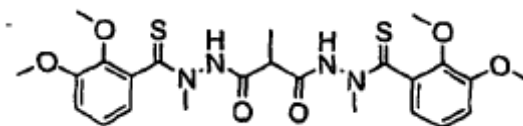


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,06-8,82 (2H), 7,16-6,81 (m, 6H), 4,01-3,81 (m, 6H), 3,78-3,11 (m, 6H), 2,81-2,58 (m, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 520,15; hallada: 521 ( $\text{M+H}$ ).



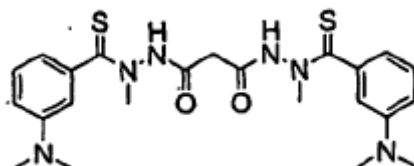
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,38-9,01 (2H), 7,12-6,82 (m, 6H), 3,92-3,78 (m, 12H), 3,75-3,06 (m, 6H), 2,61-2,51 (m, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 520,15; hallada: 521 ( $\text{M+H}$ ).

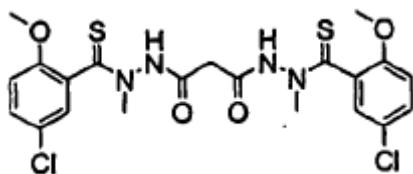


20

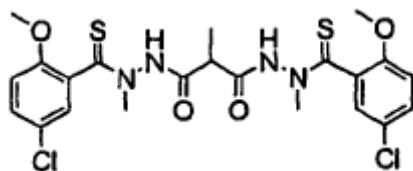
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,45-8,63 (2H), 7,18-6,81 (m, 6H), 4,01-3,80 (m, 6H), 3,78-3,24 (m, 6H), 2,62-2,50 (m, 1H), 1,74-0,11 (m, 3H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 534,16; hallada: 535 ( $\text{M+H}$ ).



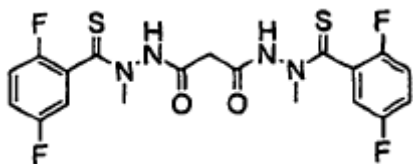
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,19-8,61 (2H), 7,26-6,52 (m, 6H), 3,81-3,08 (m, 8H), 3,01-2,88 (m, 12H). EM-ES calculada ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ): 486,19; hallada: 487 (M+H).



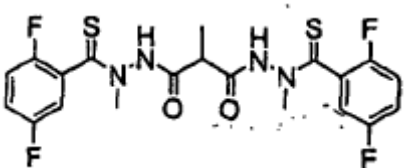
5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,92-8,80 (2H), 7,41-6,72 (m, 6H), 4,01-3,81 (m, 6H), 3,80-3,15 (m, 6H), 2,76-2,42 (m, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ): 528,05; hallada: 529 (M+H).



10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,21-9,02 (2H), 7,60-6,81 (m, 6H), 4,14-3,88 (m, 6H), 3,87-3,18 (m, 6H), 2,84-2,65 (m, 1H), 1,10-0,16 (m, 3H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ ): 542,06; hallada: 543 (M+H).

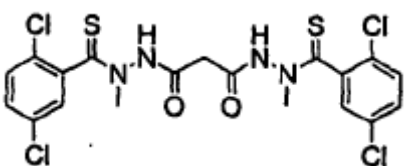


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,02-9,20 (2H), 7,63-7,01 (m, 6H), 4,21-3,22 (m, 6H), 1,88-1,36 (m, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 472,07; hallada: 473 (M+H).



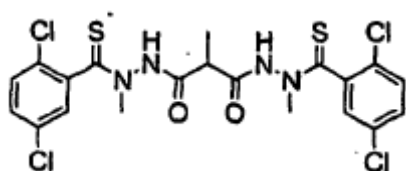
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93-7,61 (2H), 7,40-6,92 (m, 6H), 3,98-3,41 (m, 6H), 2,19-0,93 (m, 4H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 486,08; hallada: 487 (M+H).

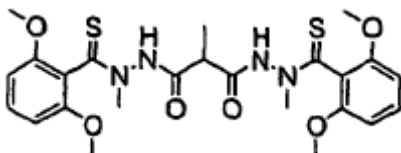


20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,12-9,21 (2H), 7,67-7,23 (m, 6H), 3,94-3,22 (m, 6H), 2,01-1,21 (m, 2H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 535,95; hallada: 537 (M+H).

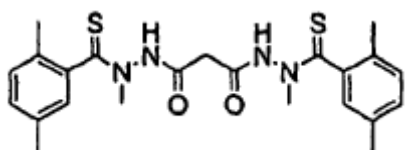


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78-7,23 (2H), 4,56-3,10 (m, 6H), 2,34-1,12 (m, 4H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 549,96; hallada: 551 (M+H).



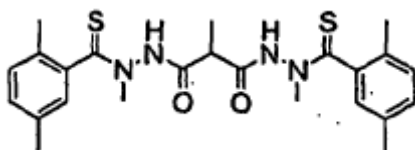
5

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,92-9,01 (2H), 7,38-7,15 (m, 3H), 6,66-6,51 (m, 3H), 3,98-3,75 (m, 12H), 3,72-3,21 (m, 6H), 2,01-0,42 (m, 4H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 534,16; hallada: 535 (M+H).



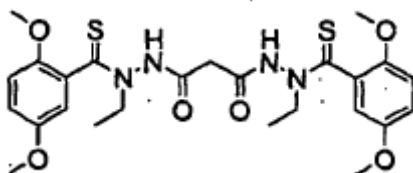
10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,51-9,82 (2H), 7,42-6,80 (m, 6H), 3,92-3,04 (m, 6H), 2,60-1,21 (m, 14H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 456,17; hallada: 457 (M+H).



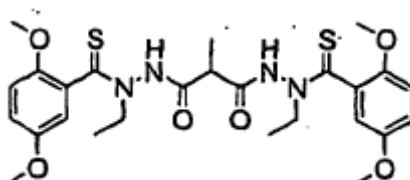
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,51-5,82 (2H), 7,11-6,89 (m, 6H), 3,81-3,02 (m, 6H), 2,40-1,02 (m, 16H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 470,18; hallada: 471 (M+H).

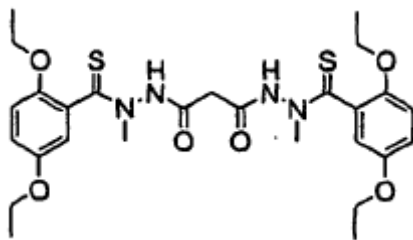


20

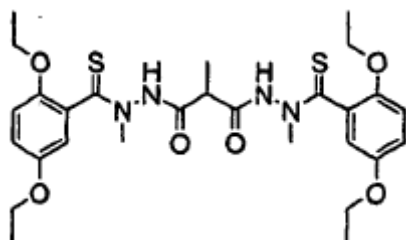
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,86-8,42 (2H), 7,01-6,6 (m, 6H), 4,18-3,51 (m, 16H), 3,22-2,26 (2H), 1,40-1,04 (m, 6H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 548,18; hallada: 547 (M+H).



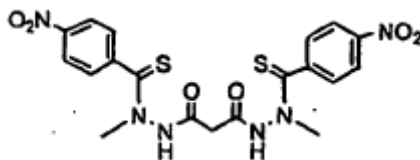
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,99-8,41 (2H), 7,01-6,68 (m, 6H), 4,18-3,56 (m, 16H), 1,40-0,02 (m, 10H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 562,19; hallada: 561 (M-H).



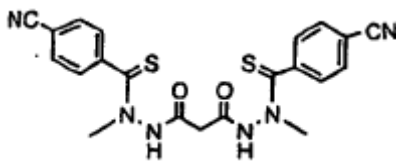
5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,12-8,82 (2H), 7,03-6,62 (m, 6H), 4,21-3,87 (m, 8H), 3,84-3,01 (m, 6H), 2,71-2,42 (m, 2H), 1,56-1,21 (m, 12H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 576,21; hallada: 577 (M+H).



10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,81-8,79 (2H), 7,01-6,64 (m, 6H), 4,21-3,81 (m, 8H), 3,80-3,22 (m, 6H), 1,54-1,20 (m, 13H), 1,01-0,16 (m, 3H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 590,22; hallada: 591 (M+H).

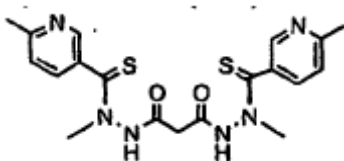


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,25 (d,  $J=8,1$  Hz, 4H), 7,50 (d,  $J=8,1$  Hz, 4H), 3,7-3,3 (m, 8H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ : 490,1; hallada: 489,0 (M-H).



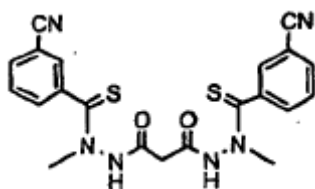
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,25 (m, 2H), 7,7-7,4 (m, 8H), 3,7 (m, 2H), 3,35 (m, 6H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : 450,1; hallada: 449,0 (M-H).

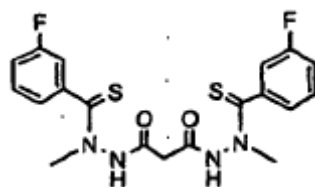


20

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,2 (s, 2H), 7,7-7,5 (m, 4H), 3,7-3,4 (m, 8H), 2,9-2,8 (m, 6H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : 430,1; hallada: 431,1 (M+H).

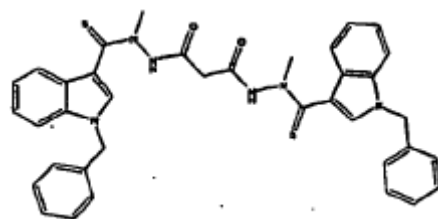


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,0-9,2 (m, 2H), 7,9-7,45 (m, 8H), 4,0-3,4 (m, 8H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : 450,1; hallada: 451,0 (M+H).



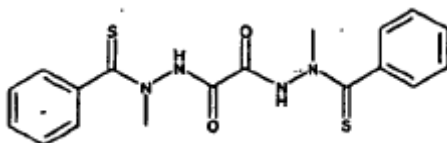
5

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,1-9,4 (2H), 7,5-7,2 (m, 8H), 3,9-3,3 (m, 8H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 436,1; Hallada: 437,1 (M+H).



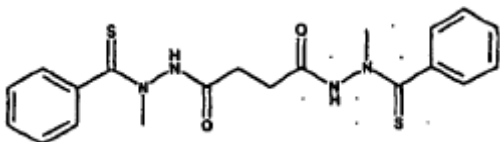
10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,3 (s, 2H), 3,6 (s, 6H), 5,25 (s, 4H), 7,05-7,3 (m, 16H), 7,6 (s, 2H), 7,9 (d, 2H,  $J = 6$ ), 10,56 (s, 2H) ppm; EM-ES calculada ( $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ): 658,2; hallada: 659,2 (M+H)+.



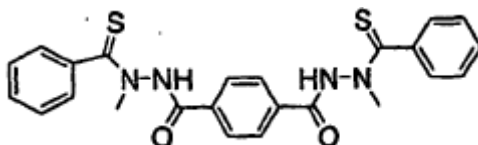
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  11,98 (2H), 7,44-7,12 (m, 10H), 3,69-3,14 (s, 6H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 386,09; hallada: 387,1 (M+H).

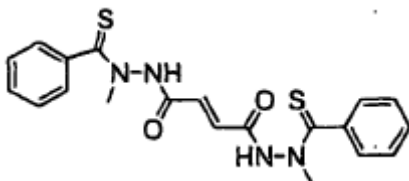


20

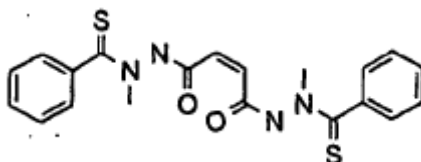
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,48-8,55 (2H), 7,56-7,20 (m, 10H), 3,80-3,31 (m, 6H), 2,88-2,22 (m, 4H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 414,12; hallada: 415,1 (M+H).



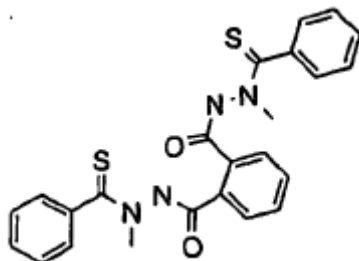
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,21-9,91 (m, 2H); 8,06-7,32 (m, 14H); 3,91-3,56 (m, 6H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 462,12; hallada: 463 (M+H).



5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,60-11,40 (m, 2H); 7,48-6,46 (m, 12H); 3,64-3,30 (m, 6H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 412,10; hallada: 413 (M+H).

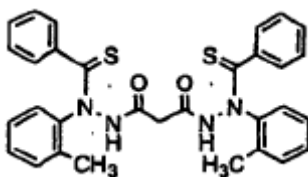


$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7, 58-7, 20 (m, 12H); 3,68-3,20 (m, 6H); EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 412,10; hallada: 413 (M+H).



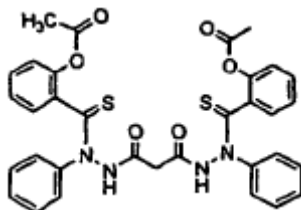
10

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,65-8,70 (2H); 8,01-7,21 (m, 14H); 3,84-3,40 (m, 6H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 462,12; hallada: 463 (M+H).



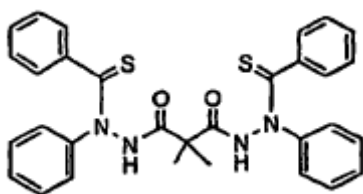
15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,2 (m, 18H); 3,5 (s a, 2H); 2,4 (s a, 6H), EM calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 552,2; hallada: 553,2 (M+H).

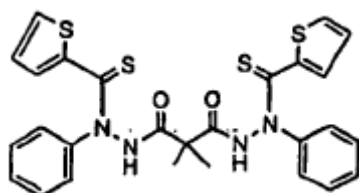


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,5 (s a, 18H), 3,4 (s a, 2H), 2,45 (s, 6H), EM-ES calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ : 640,1; hallada 641,1 (M+H).



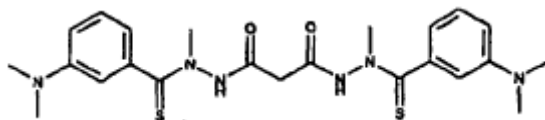


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,45-7,15 (m, 20 H), 1,6 (s a, 6H), EM-ES calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 552,2; hallada: 553,2 (M+H).



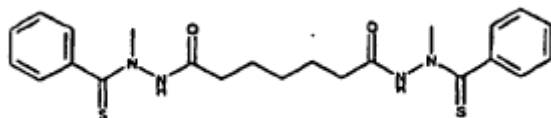
5

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,3 (s, 2H), 7,75 (d,  $J=6,0$  Hz, 2H), 7,5-7,4 (m, 12 H); 6,9 (m, 2H); EM-ES calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ : 564,1; hallada: 565,2 (M+H).



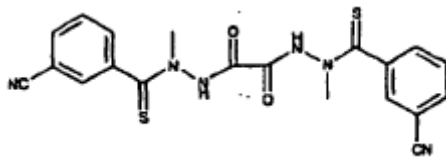
10

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,18-8,60 (m, 2H), 7,26-6,46 (m, 8H), 3,80-3,02 (m, 6H), 3,00-2,80 (m, 12H), 1,78-1,56 (m, 2H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 486,19; hallada: 487 (M+H).



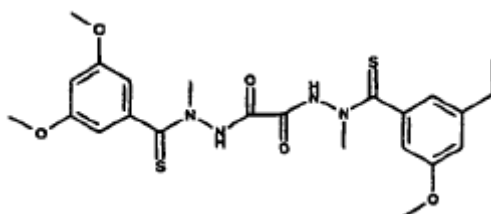
15

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  10,90-10,81 (m, 2H), 7,50-7,21 (m, 10H), 3,78-3,36 (m, 6H), 2,64-0,50 (m, 10H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 456,17; hallada: 457 (M+H).

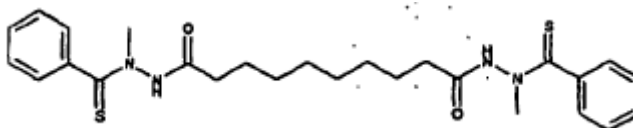


20

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,00-9,71 (m, 2H), 7,72-7,21 (m, 8H), 3,80-3,26 (m, 6H), EM-ES calculada ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ): 436,08; hallada: 437 (M+H).

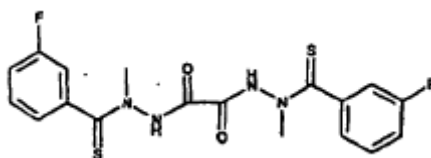


<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,60-9,41 (m, 2H), 7,15-6,23 (m, 6H), 3,89-3,28 (m, 6H), 3,76 (s, 12H), EM-ES calculada (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>):506,13; hallada: 507 (M+H).



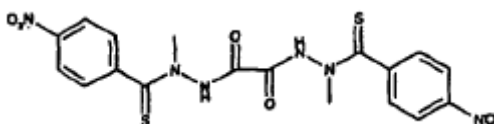
5

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,40-7,12 (m, 10H), 3,70-2,80(m, 6H), 1,84-0,72(m, 16H), EM-ES calculada C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 498,21; hallada: 499 (M+H).



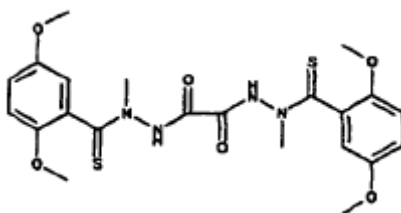
10

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,42-9,53 (m, 2H), 7,55-6,87(m, 8H), 3,99-3,28(m, 6H), EM-ES calculada (C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 422,07; hallada: 423 (M+H).

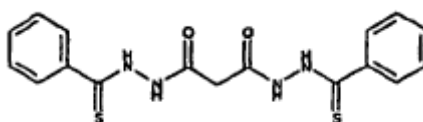


15

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 12,08 (a, 2H), 8,27-7,24 (m, 8H), 3,70-3,15(m, 6H), EM-ES calculada (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>):476,06; hallada: 477 (M+H).

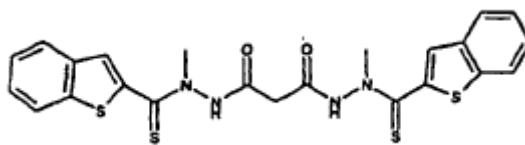


<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,12-9,83 (m, 2H), 7,15-6,63 (m, 6H), 3,99-2,91 (m, 6H), EM-ES calculada C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): 506,13; hallada: 507 (M+H).



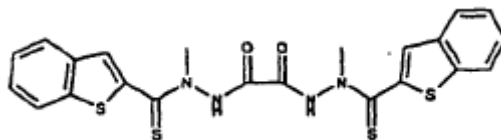
20

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 11,12-10,54 (m, 2H), 8,27-7,18 (m, 10H), 4,26-3,72 (m, 2H), 3,37-3,18 (m, 2H), EM-ES calculada (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 372,07; hallada: 371 (M-H).



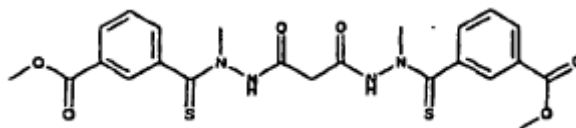
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 11,52 (a, 2H), 7,95-7,33 (m, 10H), 3,42-3,22 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), EM-ES calculada (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>):512,05; hallada: 513 (M+H).

5



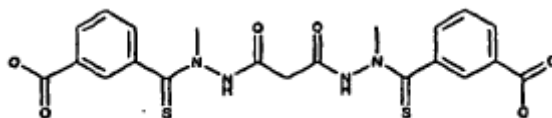
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81-7,28 (m, 8H), 3,82 (s, 6H), EM-ES calculada (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>):498,03; hallada:499 (M+H).

10



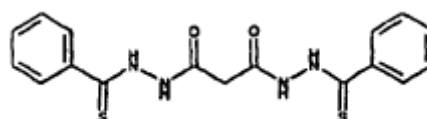
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02-9,11 (m, 2H), 8,16-7,28 (m, 8H), 3,99-3,08 (m, 6H), 2,90-1,20 (m, 2H), EM-ES calculada (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): 516,11; hallada: 517 (M+H).

15



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,99 (m, 8H), 8,16-7,28 (m, 8H), 3,80-3,14 (m, 6H), 1,80-1,21 (m, 2H), EM-ES calculada (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>):488,08; hallada: 487 (M-H).

20



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,82-10,55 (m, 2H), 7,91-7,29 (m, 10H), 3,64-3,11 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 2H), EM-ES calculada (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 400,19; hallada: 399 (M-H).

Ejemplo 12

*El compuesto (1) potencia la actividad anticancerígena de paclitaxel in vivo. Procedimiento general del estudio antitumoral in vivo*

25

[0093] Se evaluó el efecto potenciador anticancerígeno in vivo de los compuestos novedosos en ratones que tienen tumor utilizando el ensayo de inhibición del crecimiento tumoral. Se implantaron células tumorales mediante inyección de una suspensión de células tumorales por vía subcutánea en el costado de un ratón. El tratamiento del tumor con un compuesto experimental y paclitaxel comenzó tras haberse establecido el tumor (el volumen era aproximadamente de 100 mm<sup>3</sup>). Entonces el animal comenzó un programa de inyección múltiple en el que se administraron el compuesto y paclitaxel mediante la vía i.v. de administración. Se midieron los tumores dos veces a la semana. Durante el transcurso de este ensayo, se monitorizaron los animales diariamente para determinar signos de toxicidad incluyendo pérdida de peso corporal.

30

PROCEDIMIENTO

- 5 [0094] Se preparó un medio suplementado a partir de un medio DMEM/ Eagle modificado por Dulbecco 50% (alto contenido en glucosa), RPMI 1640 50%, FBS/suero bovino fetal 10% (ensayado con hibridoma; filtrado estéril), L-glutamina 1%, penicilina-estreptomina 1%, MEM con piruvato de sodio 1% y MEM con aminoácidos no esenciales 1%. FBS se obtuvo de Sigma Chemical Co. y los demás componentes se obtuvieron de Invitrogen Life Technologies, EE.UU.). Se calentó el medio suplementado hasta 37°C y se añadieron 50 ml de medio a un matraz de cultivo tisular de 175 cm<sup>2</sup>.
- 10 [0095] Las células utilizadas en el ensayo fueron células de carcinoma de mama humano MDA-435 de American Type Culture Collection. Se retiró 1 vial de células MDA-435 del stock de células congeladas en nitrógeno líquido. El vial congelado de células se colocó inmediatamente en un baño de agua a 37°C y se agitó suavemente hasta que se descongeló. El vial de congelación se lavó con etanol al 70% y se pipetearon inmediatamente las células al matraz de cultivo tisular de 175 cm<sup>2</sup> que contenía medio suplementado. Se incubaron las células durante la noche y se retiró el medio y se sustituyó por medio suplementado nuevo al día siguiente. El matraz se incubó hasta que el matraz alcanzó una confluencia de aproximadamente el 90%. Esto llevó de 5- 7 días.
- 15 [0096] Se lavó el matraz con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente estéril (PBS). Las células se tripsinizaron añadiendo 5 ml de tripsina-EDTA caliente (Invitrogen) al matraz de células. Entonces se incubaron las células durante 2-3 minutos a 37°C hasta que las células empezaron a separarse de la superficie del matraz. Se añadió un volumen igual de medio suplementado (5 ml) al matraz. Se recogieron todas las células en un tubo de 50 ml, y se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 20°C. Se aspiró el sobrenadante y se resuspendió el sedimento de células en 10 ml de medio complementado y se contaron las células. Se sembraron 1-3 millones de células/matraz en 5-7 matraces de cultivo tisular (175 cm<sup>2</sup>). Cada matraz contenía 50 ml de medio suplementado. Se incubaron los matraces hasta una confluencia de aproximadamente 90%. Se repitió el pase de las células hasta que hubieron crecido bastantes células para la implantación del tumor.
- 20 [0097] Se siguió el procedimiento anterior para la tripsinización y la centrifugación de las células. Se aspiró el sobrenadante y se resuspendió el sedimento de células en 10 ml de PBS estéril y se contaron las células. Las células se centrifugaron y después se resuspendieron con un volumen apropiado de PBS estéril para la inyección del número de células correcto que se necesitaba para la implantación del tumor. En el caso de MDA-435, se suspendieron 100 millones de células con 2,0 ml de PBS estéril hasta una concentración final de 50 millones de células/ml con el fin de inyectar 5 millones de células en 0,1 ml/ratón.
- 25 [0098] Los ratones (CD-1 nu/nu) se obtuvieron de Charles River Laboratories: nomenclatura: Cr1:CD-1-nuBR, edad: 6-8 semanas. Se dejó que los ratones se aclimataran durante 1 semana antes de que se utilizaran en un procedimiento experimental.
- 30 [0099] La implantación de la suspensión de células tumorales MDA-435 tuvo lugar en el cuerpo adiposo del ratón CD-1 nu/nu hembra. Este cuerpo grasoso se localiza en las vísceras abdominales ventrales del ratón. Se implantaron las células tumorales por vía subcutánea en el cuerpo grasoso localizado en el cuadrante derecho del abdomen en la unión del hueso coxal (hueso pélvico) y el hueso femoral (fémur). Se inyectaron cinco millones de células MDA-435 en 0,1 ml de PBS utilizando una aguja 27G (1/2 pulgada). Se desarrollaron tumores MDA-435 2-3 semanas tras la implantación.
- 35 [0100] Se prepararon las disoluciones madre del compuesto disolviendo el compuesto en DMSO (dimetilsulfóxido) de calidad para cultivo celular en la concentración deseada. Se sonicó esta disolución madre en DMSO en un baño de agua con ultrasonidos hasta que se disolvió todo el polvo.
- 40 [0101] Se preparó el disolvente de formulación tal como sigue: se preparó Cremophore RH40 (aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado obtenido de BASF corp.) al 20% en agua calentando en primer lugar Cremophore RH40 al 100% en un baño de agua a 50-60°C hasta que se licuó y se volvió transparente. Se puso una alícuota de 10 ml del Cremophore RH40 al 100% en un tubo cónico de centrifuga conteniendo 40 ml de agua estéril (dilución 1:5 de Cremophore RH40). La disolución de Cremophore RH40 al 20% se volvió a calentar hasta que se volvió transparente de nuevo, y se mezcló invirtiendo el tubo varias veces. Esta disolución de Cremophore RH40 al 20% se almacenó a temperatura ambiente, y se guardó durante hasta tres meses.
- 45 [0102] Preparación de la disolución de dosificación para la administración del compuesto: se diluyó 1:10 la disolución madre del compuesto con Cremophore RH40 al 20%: 1) se prepararon 2,0 ml de disolución de dosificación de 10 mg/ml del compuesto (1) diluyendo la disolución madre de 100 mg/ml del compuesto con 1,8 ml de disolución acuosa de Cremophore RH40 al 20%; y 2) se obtuvo una disolución de dosificación que comprendía 2,0 ml de 1 mg/ml de paclitaxel (obtenido de Sigma Chemical Co.) y 5 mg/ml de compuesto (1) mezclando 0,1 ml de disolución madre (50 mg/ml) de DMSO de compuesto (1) y 0,1 ml de disolución madre (10 mg/ml) en DMSO de paclitaxel y diluyendo con 1,8 ml de disolución acuosa de Cremophore RH40 al 20%. La formulación final para la disolución de dosificación fue 10% de DMSO, 18% de Cremophore RH40 y 72% de agua.
- 50 [0103] Se inyectó la disolución de dosificación (volumen de dosificación: 0,01 ml/gramo = 10 ml/kg) por vía intravenosa en los ratones que tenían tumor de mama humano MDA-435.
- 55

PROTOCOLO

[0104]

Grupo	Compuestos	(dosis)
1	Sólo vehículo	
2	Paclitaxel	(5 mg/kg)
5	3 Compuesto (1)	(50 mg/kg)
4	Paclitaxel	(5 mg/kg) + compuesto (1) (25 mg/kg)
5	Paclitaxel	(5 mg/kg) + compuesto (1) (50 mg/kg)

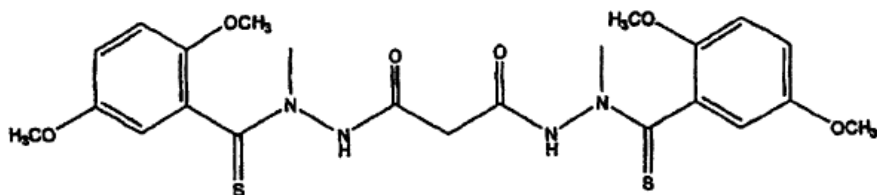
10 Programa de dosificación: 3 veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) durante 3 semanas. Se utilizaron 5 ratones por cada grupo.

RESULTADOS

15 [0105] La figura 1 muestra los efectos del compuesto (1) sobre la potenciación de la actividad antitumoral de paclitaxel (taxol). Tal como puede observarse a partir de la figura 1, el compuesto (1) potenció significativamente la actividad antitumoral de paclitaxel en tumor de mama humano MDA-435 en ratones desnudos. La figura 2 muestra los efectos del compuesto (1) y paclitaxel sobre el peso corporal de los ratones desnudos que tienen tumor de mama humano MDA-435. Tal como puede observarse a partir de la figura 2, el compuesto (1) potenció significativamente la actividad antitumoral de paclitaxel sin aumentar la toxicidad.

Ejemplo 13 - Los compuestos (1) y (2) potencian la actividad anticancerígena de paclitaxel in vivo

20 [0106]



Compuesto (2)

[0107] Se utilizó el protocolo descrito en el ejemplo 12 para ensayar los compuestos (1) y (2) para determinar su capacidad para potenciar la actividad anticancerígena de paclitaxel en ratones, excepto porque se modificó tal como se describe a continuación.

25 PROTOCOLO

[0108]

Grupo	Compuestos	(dosis)
1	Sólo vehículo	
2	Paclitaxel	(2 mg/kg)
30	3 Paclitaxel	(5 mg/kg)
4	Compuesto (1)	(80 mg/kg)
5	Compuesto (2)	80 mg/kg)
6	Paclitaxel	(2 mg/kg) + Compuesto (1) (80 mg/kg)
7	Paclitaxel	(5 mg/kg) + Compuesto (1) (80 mg/kg)
35	8 Paclitaxel	(2 mg/kg) + Compuesto (2) (80 mg/kg)
9	Paclitaxel	(5 mg/kg) + Compuesto (2) (80 mg/kg)

Programa de dosificación: 3 veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) durante 3 semanas. Se utilizaron 5 ratones por cada grupo.

RESULTADOS

[0109]

5	Grupo	Volumen del tumor promedio (mm <sup>3</sup> ) en el día 23	% de crecimiento el tumor
	1	301,3	100
	2	259,8	86
	3	164,8	55
10	4	270,0	90
	5	305,8	101
	6	193,5	64
	7	106,2	35
	8	148,4	49
15	9	60,6	20

Los compuestos (1) y (2) potenciaron significativamente la actividad antitumoral de paclitaxel tanto a 2 mg/kg como a 5 mg/kg sin aumentar la toxicidad.

20 [0110] Ejemplo 14 El compuesto (1) potencia la actividad anticancerígena de paclitaxel in vivo. Se utilizó el protocolo descrito en el ejemplo 12 para ensayar el compuesto (1) para determinar su capacidad para potenciar la actividad anticancerígena de paclitaxel en ratones, excepto porque se modificó tal como se describe a continuación.

PROTOCOLO

[0111]

25	Grupo	Compuestos	(dosis)
	1	Sólo vehículo	
	2	Paclitaxel	(10 mg/kg)
	3	Compuesto (1)	(50 mg/kg)
	4	Paclitaxel	(10 mg/kg) + compuesto (1) (25 mg/kg)

30 Programa de dosificación: 3 veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) durante 3 semanas.  
Se utilizaron 5 ratones por cada grupo.

RESULTADOS

[0112]

35	Grupo	Volumen promedio de tumor [mm <sup>3</sup> ]	% de inhibición del crecimiento del tumor en el día 48
	1	752,2	-
	2	105,4	86%
	3	754,9	0%

4

0,59

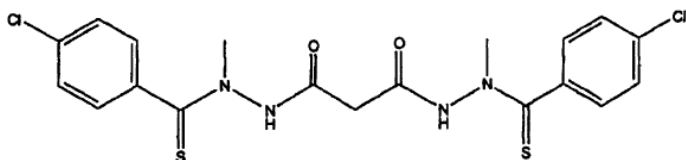
> 99,9%

[0113] Cuando se usó 10 mg/kg de paclitaxel, se observó actividad antitumoral significativa. Sin embargo, después de que finalizara el tratamiento con el fármaco (día 1-20), el tumor comenzó a crecer hasta alcanzar un volumen de 105 mm<sup>3</sup> en el día 43. Por otro lado, el volumen del tumor promedio tras el tratamiento con paclitaxel (10 mg/kg) más el compuesto (1) (25 mg/kg) fue sólo de 0,59 mm<sup>3</sup> con más del 99,9% de inhibición del crecimiento del tumor.

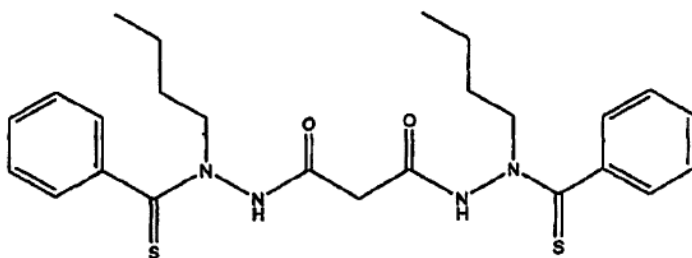
5

Ejemplo 15 - Los compuestos (3)-(5) potencian la actividad anticancerígena de paclitaxel in vivo.

[0114]

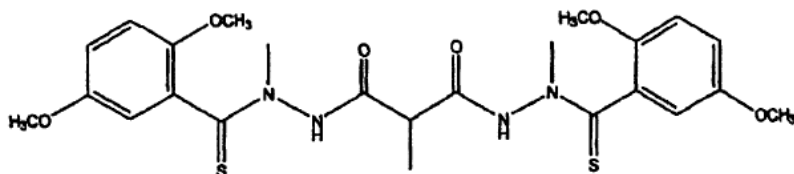


Compuesto (3)



Compuesto (4)

10



Compuesto (5)

15

[0115] Se utilizó el protocolo descrito en el ejemplo 12 para ensayar los compuestos (3)-(5) para determinar su capacidad de potenciar la actividad anticancerígena de paclitaxel en ratones, excepto porque se modificó tal como se describe a continuación.

PROTOCOLO

[0116]

20

Grupo	Compuestos	(dosis)
1	Sólo vehículo	
2	Paclitaxel	(5 mg/kg)
3	Paclitaxel	(5 mg/kg) + compuesto (3) (50 mg/kg)
4	Paclitaxel	(5 mg/kg) + compuesto (4) (100 mg/kg)
5	Paclitaxel	(5 mg/kg) + compuesto (5) (100 mg/kg)

25

## ES 2 395 193 T3

Programa de dosificación: 3 veces a la semana (lunes, miércoles, viernes) durante 3 semanas.

Se utilizaron 5 ratones por cada grupo

### RESULTADOS

[0117]

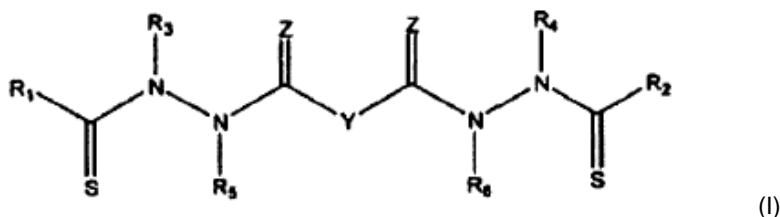
5	Grupo	% promedio de inhibición del crecimiento del tumor en el día 27
	2	19
	3	76
	4	66
	5	79

10 [0118] Los compuestos (3)-(5) demostraron efectos de potenciación significativos de la actividad antitumoral.



## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

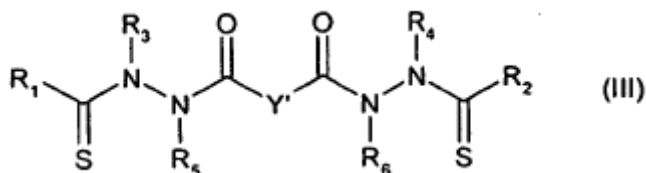
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

- 10 R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub> son independientemente -H o un grupo alifático; y

Z es =O o =S;

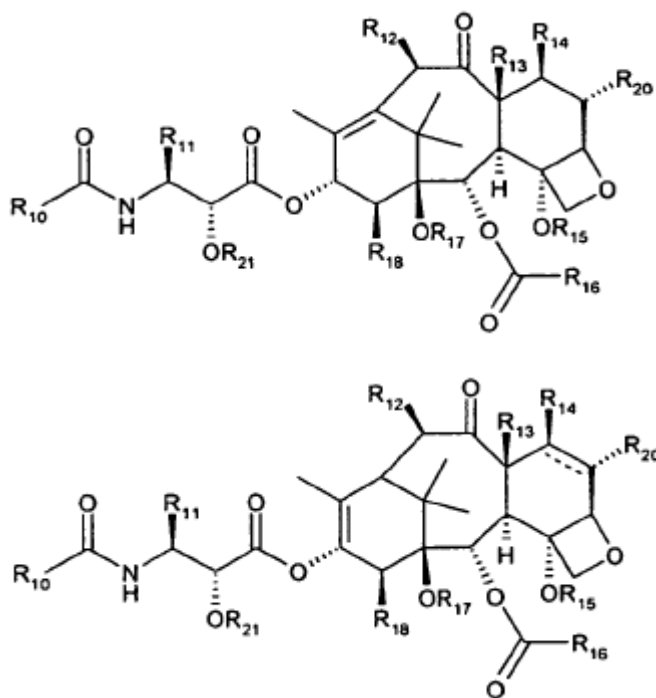
para la producción de un medicamento para administración, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, para tratar melanoma o cáncer de riñón.

- 15 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, en un momento diferente al y en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, simultáneamente con pero en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.
- 20 4. Uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, en la misma composición farmacéutica que el paclitaxel o análogo de paclitaxel.
5. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III)



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que Y' es un enlace covalente o -CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>- y R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, o R<sub>7</sub> es -H y R<sub>8</sub> es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, son un grupo alquileo C2-C6 sustituido o no sustituido

6. El uso según la reivindicación 5, en el que el análogo de paclitaxel está representado por una fórmula estructural seleccionada de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5

R<sub>10</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 sustituido o un grupo alquilo cíclico C3-C8 sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, -SR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub> o -OR<sub>19</sub>;

10

R<sub>11</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 sustituido o un grupo alquilo cíclico C3-C8 sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

10

R<sub>12</sub> es -H, -OH, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior), -S-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior).

R<sub>13</sub> es -H, -CH<sub>3</sub>, o, tomados junto con R<sub>14</sub> -CH<sub>2</sub>-;

15

R<sub>14</sub> es -H, -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior), -O-CH<sub>2</sub>-S-(alquilo inferior) o, tomado junto con R<sub>20</sub>, un doble enlace;

R<sub>15</sub> es -H, acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiomethyl, -C(O)-O(alquilo inferior), -C(O)-O(alquilo inferior sustituido), -C(O)-NH(alquilo inferior) o -C(O)-NH(alquilo inferior sustituido);

20

R<sub>16</sub> es fenilo o fenilo sustituido;

R<sub>17</sub> es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido (alcoxi inferior)metilo o (alquil inferior)tiometilo;

R<sub>18</sub> es -H, -CH<sub>3</sub>, o, tomado junto con R<sub>17</sub> y los átomos de carbono a los que están unidos R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis miembros;

25

R<sub>19</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 sustituido o un grupo alquilo cíclico C3-C8 sustituido, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido;

R<sub>20</sub> es -H o un halógeno; y

R<sub>21</sub> es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo inferior o acilo inferior sustituido,

30

en donde el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8 y los términos "alcoxi inferior", "acilo inferior", "(alcoxi inferior)metilo" y "(alquil inferior)tiometilo"

inferior)tiometilo” significan -O-(alquilo inferior), -C(O)-(alquilo inferior), -CH<sub>2</sub>-(alquilo inferior) y -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo inferior), respectivamente, y los términos “alcoxi inferior sustituido” y “acilo inferior sustituido” significan -O-(alquilo inferior sustituido) y -C(O)-(alquilo inferior sustituido), respectivamente.

7. El uso según la Reivindicación 6, en donde:

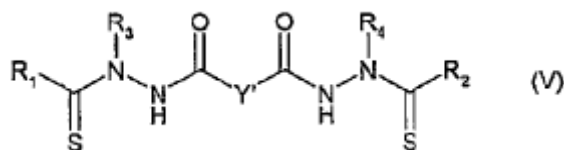
- 5 R<sub>10</sub> es fenilo, *terc*-butoxilo, -S-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o para-clorofenilo;
- R<sub>11</sub> es fenilo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, -2-furanilo, ciclopropilo o para-toluenilo;
- R<sub>12</sub> es -H, -OH, CH<sub>3</sub>CO- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-morfolino;
- R<sub>13</sub> es metilo, o, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, tomados juntos, son -CH<sub>2</sub>-;
- 10 R<sub>14</sub> es -H, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>;
- R<sub>15</sub> es CH<sub>3</sub>CO-;
- R<sub>16</sub> es fenilo;
- R<sub>17</sub> es -H, o, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>, tomados juntos, son -O-CO-O-;
- R<sub>18</sub> es -H;
- 15 R<sub>20</sub> es -H o -F; y
- R<sub>21</sub> es -H, -C(O)-CHBr-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub> o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>; -C(O)-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-CONH<sub>2</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -C(O)-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

8. El uso según la Reivindicación 5, en donde el paclitaxel o análogo de paclitaxel:

está representado por una estructura mostrada en una cualquiera de las figuras 5-25;

- 20 es el copolímero de *N*-(2-hidroxipropil)metacrilamida, metacrililoilglicina-2-hidroxipropilamida y [2aR[2α,4β,4β,6β,9α(2R,3S),11β,12α, 12α, 12α]]-6,12b-diacetoxi-9-[3-benzamido-2-(metacrililoil-glicil-L-fenilalanil-L-leucil.gliciloxi)-3-fenilpropioniloxi]-12-benzoiloxi-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-meta-nociclo-deca [3,4]benz[1,2-b]oxet-5-ona, o Paclitaxel o docetaxel.

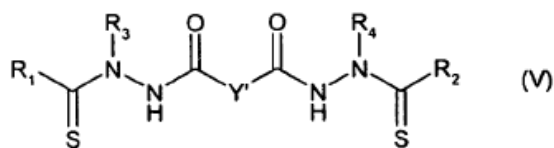
25 9. El uso según la Reivindicación 6 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que Y' es un enlace covalente o -CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-.

- 30 10. El uso según la Reivindicación 9, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos arilo o arilo sustituido y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 o un grupo alquilo cíclico C3-C8 o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado C1-C20 sustituido o un grupo alquilo cíclico C3-C8 sustituido.

11. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



- 35 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en el que:

Y es un enlace covalente o -CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-;

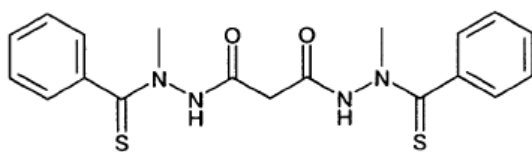
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo arilo sustituido o no sustituido;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos -H, metilo o etilo; y

R<sub>7</sub> es -H y R<sub>8</sub> es -H o metilo.

- 5 12. El uso según la reivindicación 11 en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR<sup>a</sup>, -O-COR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -COOR<sup>a</sup>, -CHO, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>a</sup>, -CON(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NHCOR<sup>a</sup>, -NRCOR<sup>a</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCONR<sup>a</sup>H, -NHCON(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NR<sup>c</sup>CO NH<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>CONR<sup>a</sup>H, -NR<sup>c</sup>CON(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NHR<sup>a</sup>, -C(=NH)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=NR<sup>c</sup>)-NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>c</sup>)-NHR<sup>a</sup>, -C(=NR<sup>c</sup>)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NHR<sup>a</sup>, -NH-C(=NH)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NH-C(=NR<sup>c</sup>)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NR<sup>c</sup>)-NHR<sup>a</sup>, -NH-C(=NR<sup>c</sup>)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NR<sup>d</sup>H-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>-C(=NH)-NHR<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(=NH)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NR<sup>d</sup>-C(=NR<sup>c</sup>)-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>-C(=NR<sup>c</sup>)-NHR<sup>a</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(=NR<sup>c</sup>)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -NHNH<sub>2</sub>, -NHNHR<sup>a</sup>, -NHNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>N R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH=CHR<sup>a</sup>, -CH=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CR<sup>c</sup>=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CR<sup>c</sup>=CHR<sup>a</sup>, -CCR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(O) R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, grupo alquilo, grupo heterocíclico no aromático, grupo bencilo o grupo arilo en el que R<sup>a</sup>-R<sup>d</sup> son cada uno independientemente un grupo alquilo, bencilo, o grupo aromático o -NR<sup>a</sup>R<sup>d</sup>, tomados juntos, también pueden formar un grupo heterocíclico no aromático no sustituido.

- 15 13. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto siguiente



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. El uso según la reivindicación 13, en el que el que el análogo de paclitaxel es docetaxel.

15. El uso según la reivindicación 13, en el que el que el medicamento es para tratar melanoma.

16. El uso según la reivindicación 13, en el que el que el medicamento es para tratar cáncer de riñón.

17. El uso según la reivindicación 13, en el que el que el medicamento es para administración, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o docetaxel, para tratar melanoma.

18. El uso según la reivindicación 13, en el que el que el medicamento es para administración, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o docetaxel, para tratar cáncer de riñón.

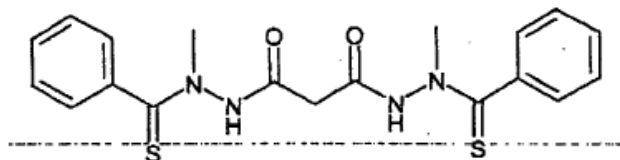
19. Un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 9 a 13, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de melanoma o cáncer de riñón, por administración de dicho compuesto, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 8.

20. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que la administración de dicho compuesto es en un momento diferente al y en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.

21. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que la administración de dicho compuesto es simultáneamente con pero en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.

22. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que la administración de dicho compuesto es en la misma composición farmacéutica que el paclitaxel o análogo de paclitaxel.

23. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que el compuesto de fórmula (I) es el compuesto siguiente



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

24. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 23, en el que el análogo de paclitaxel es docetaxel.

25. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 23, en el que el uso es en tratamiento de melanoma.

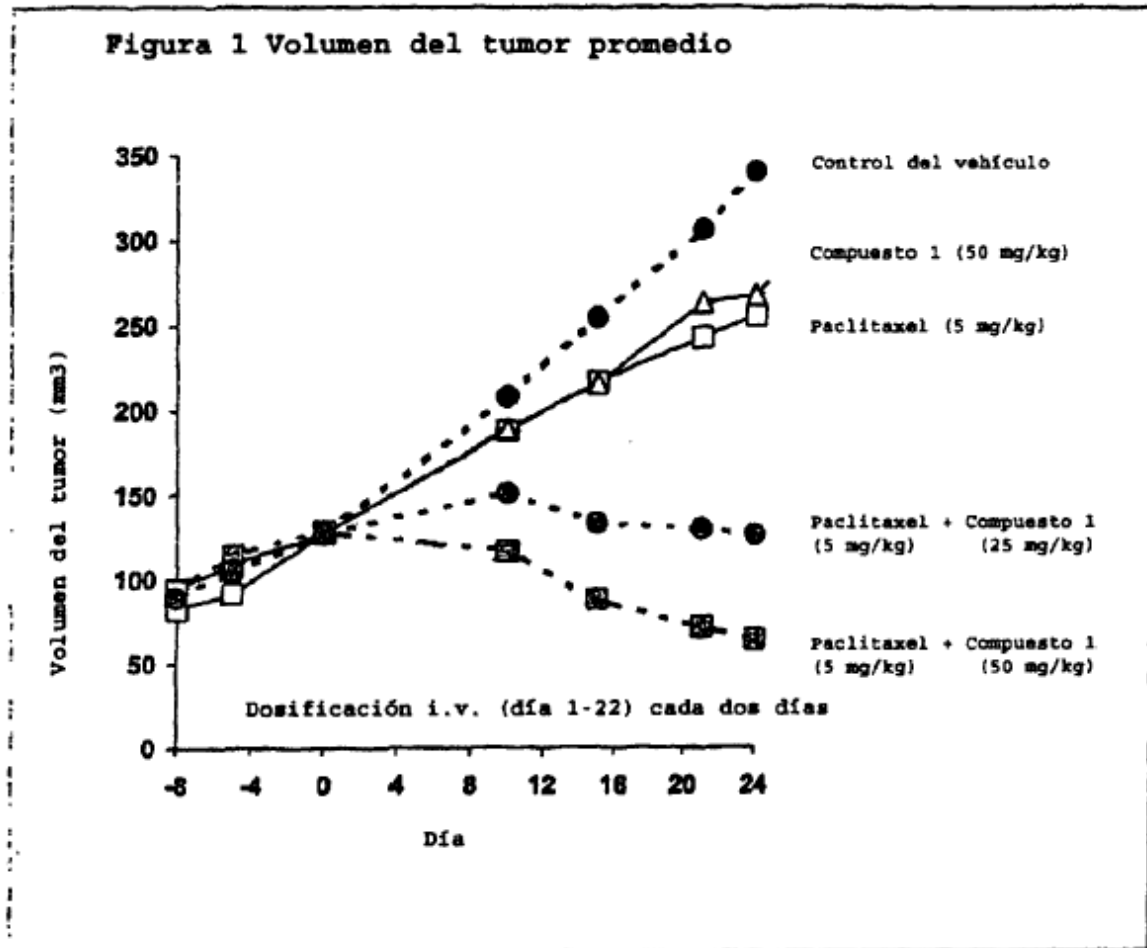
5

26. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 23, en el que el uso es en tratamiento de cáncer de riñón.

27. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 23, en el que el uso es en el tratamiento de melanoma por administración de dicho compuesto, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o docetaxel.

10

28. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 23, en el que el uso es en el tratamiento de cáncer de riñón por administración de dicho compuesto, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o docetaxel.



**Figura 1**

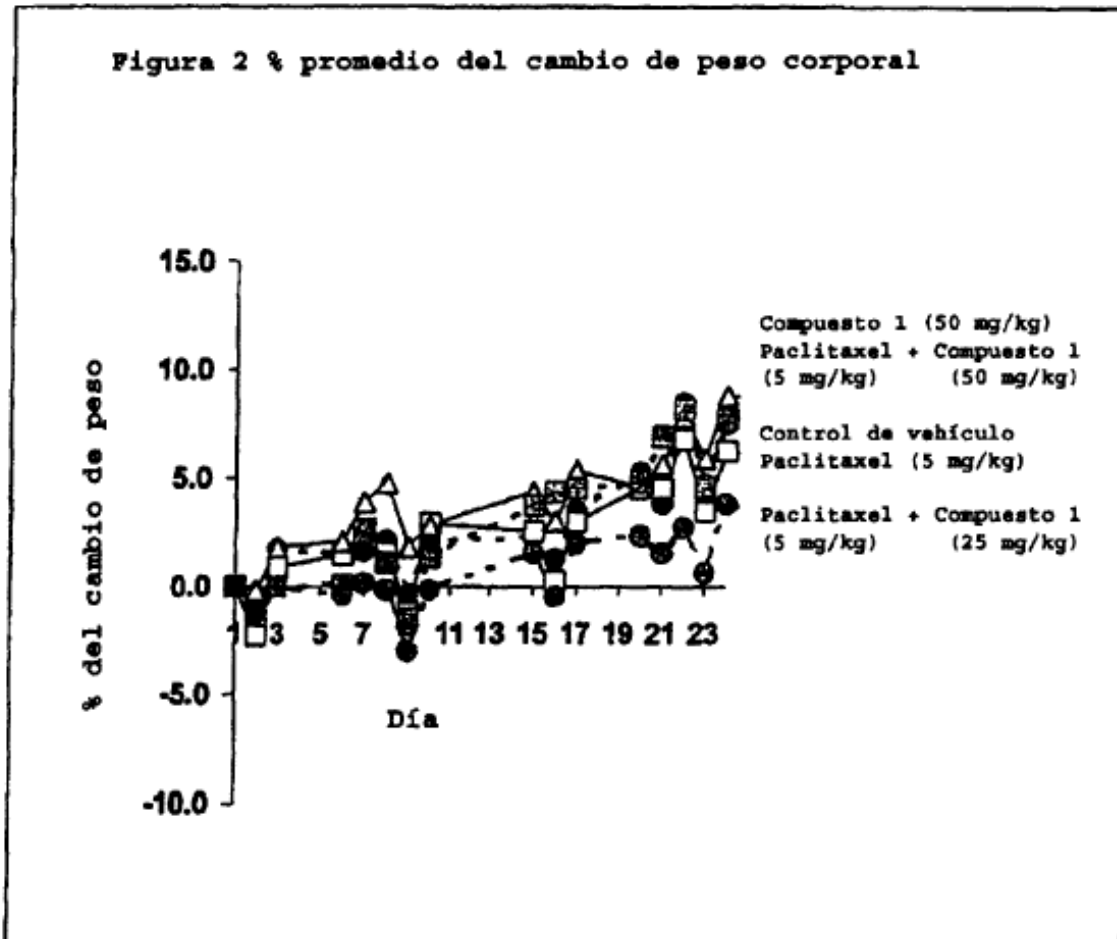


Figura 2

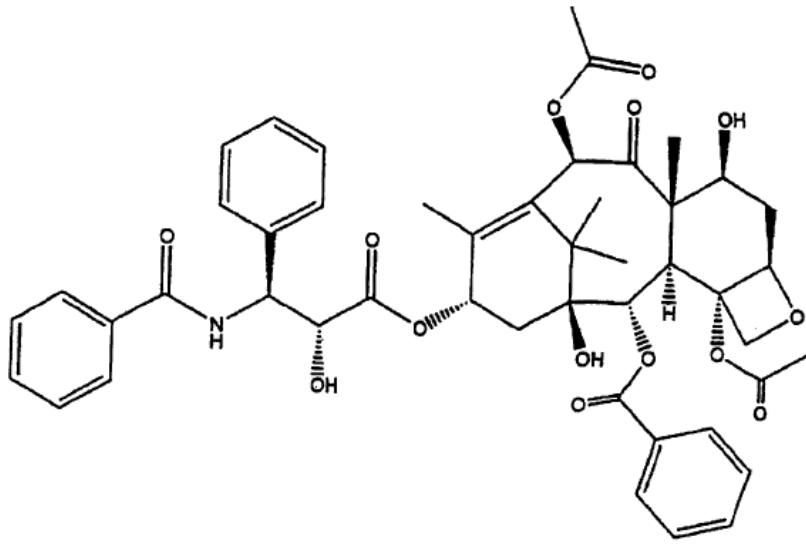


Figura 3

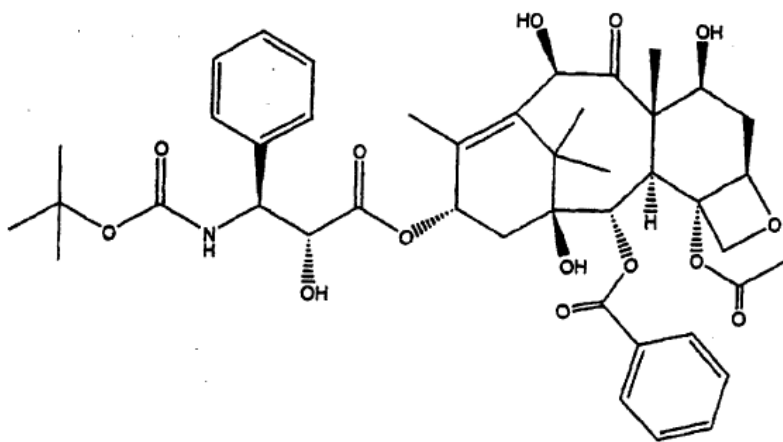


Figura 4



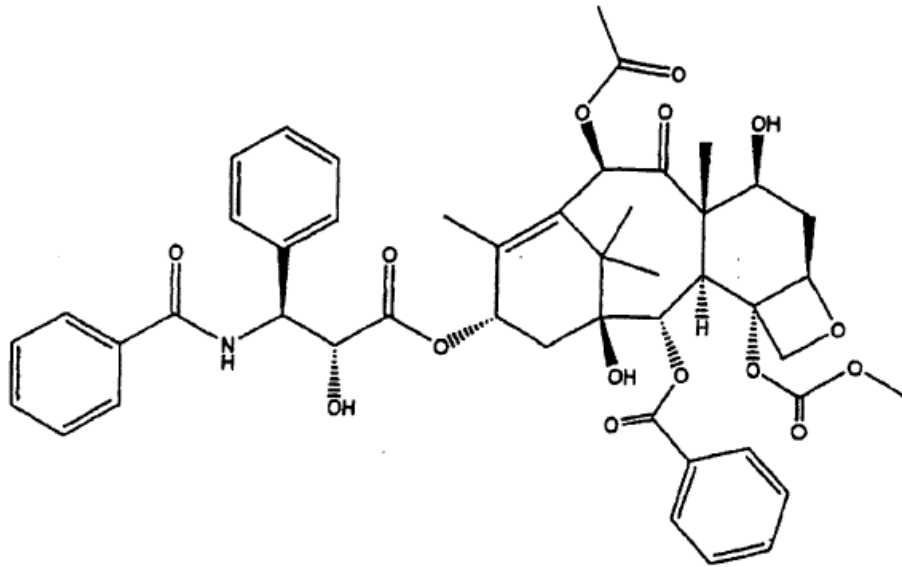


Figura 5

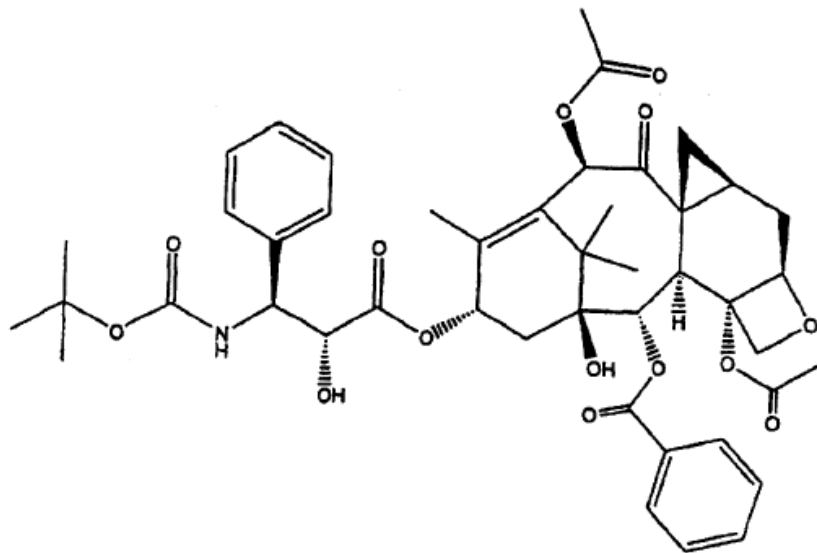


Figura 6

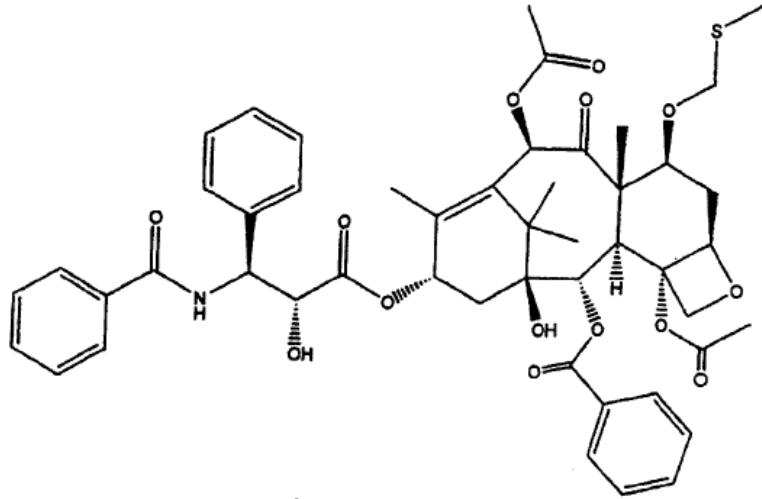


Figura 7

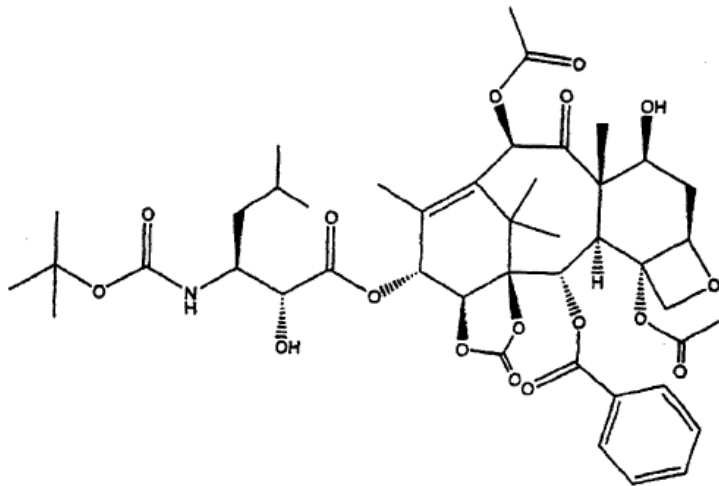


Figura 8

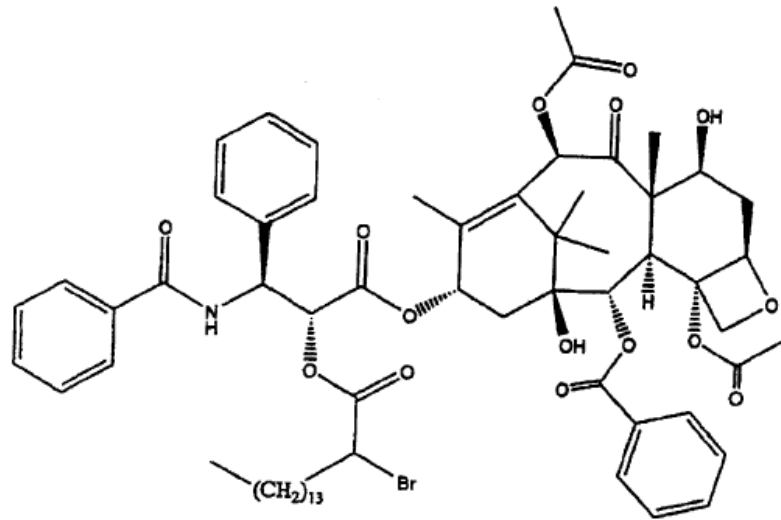


Figura 9

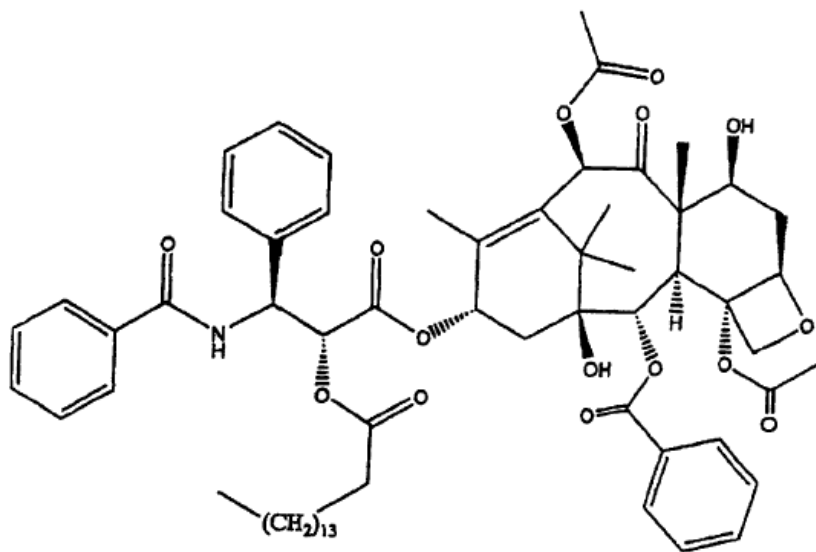


Figura 10

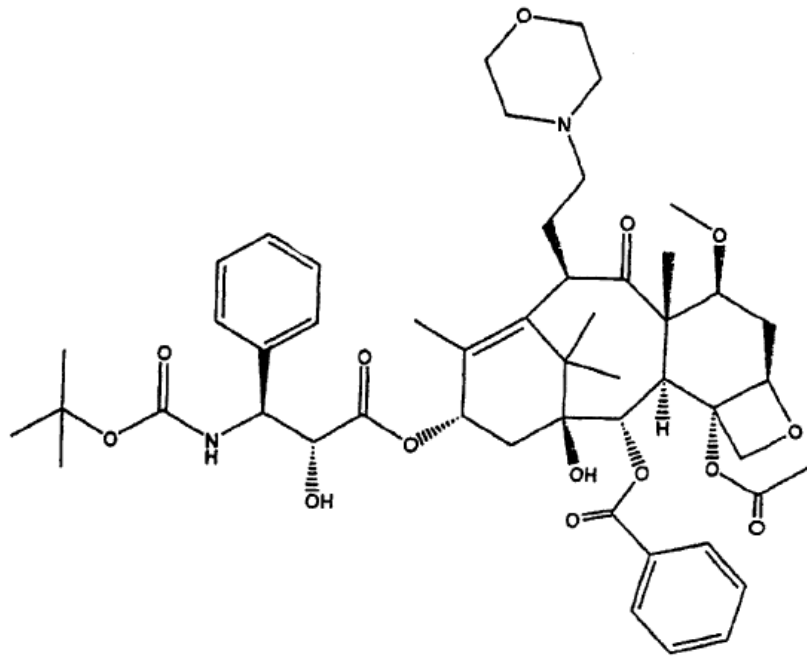


Figura 11

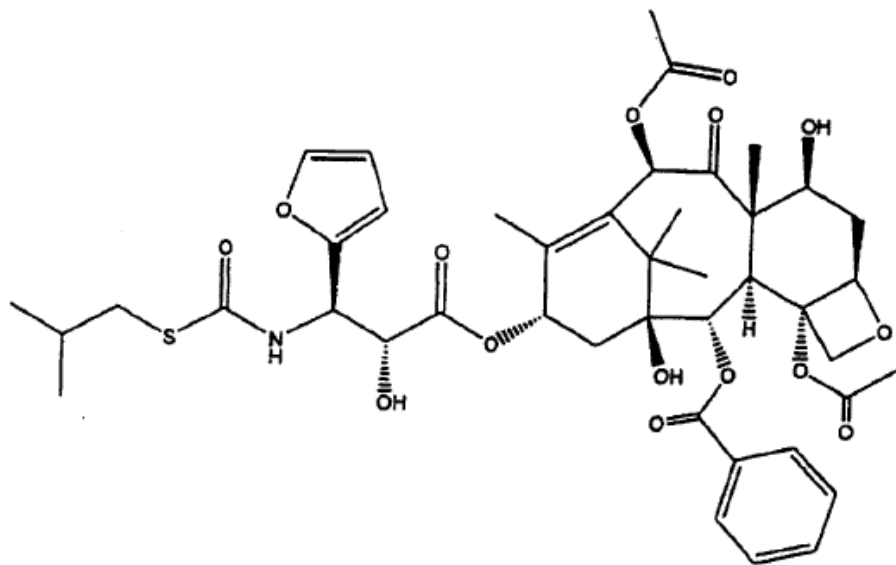


Figura 12

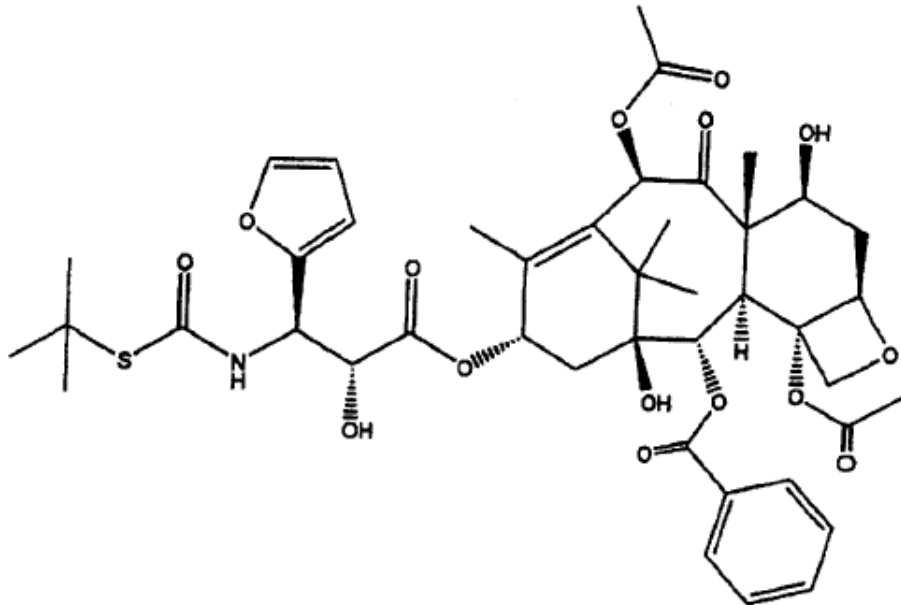


Figura 13

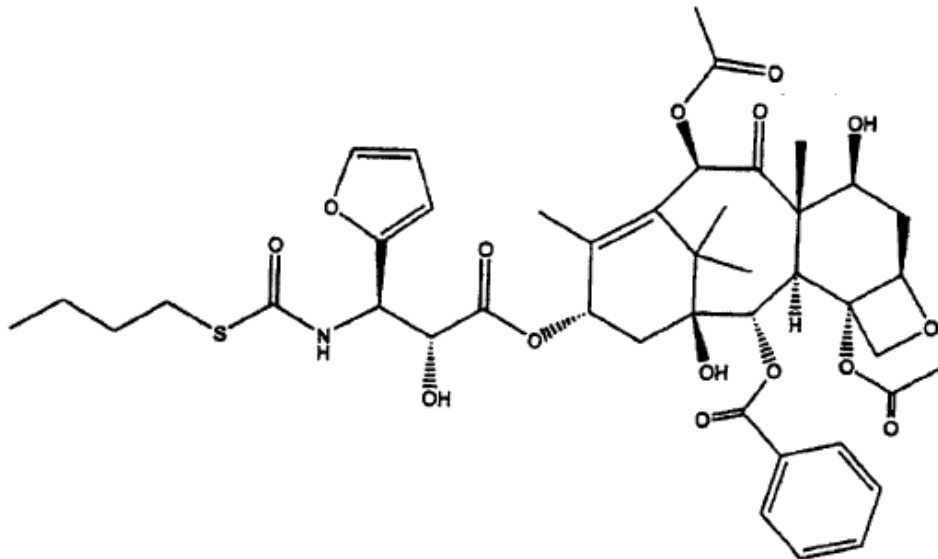


Figura 14

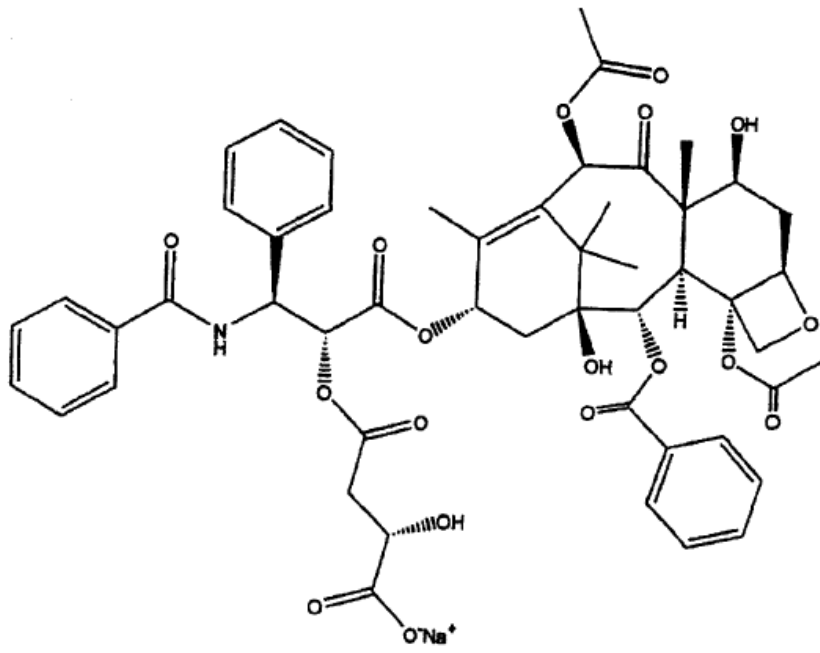


Figura 15

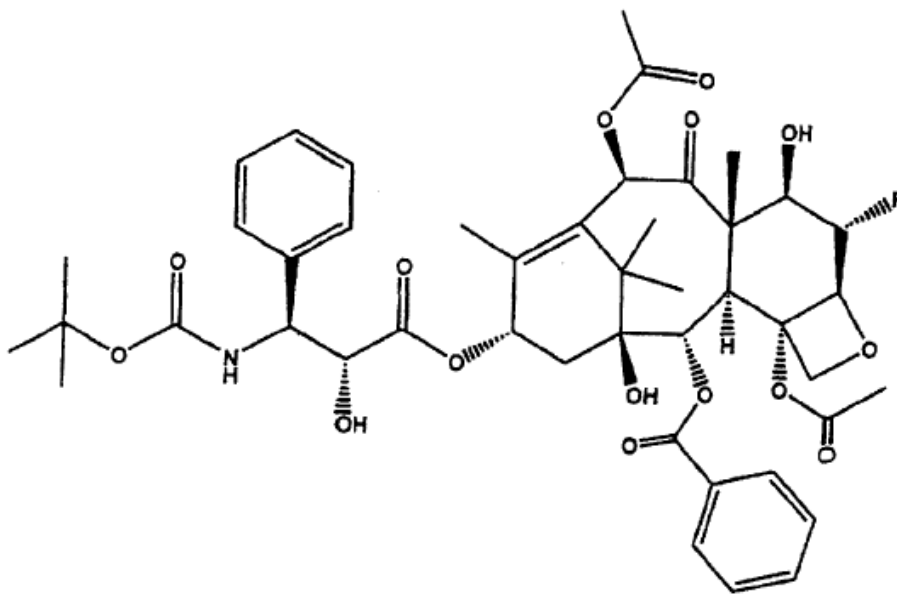


Figura 16

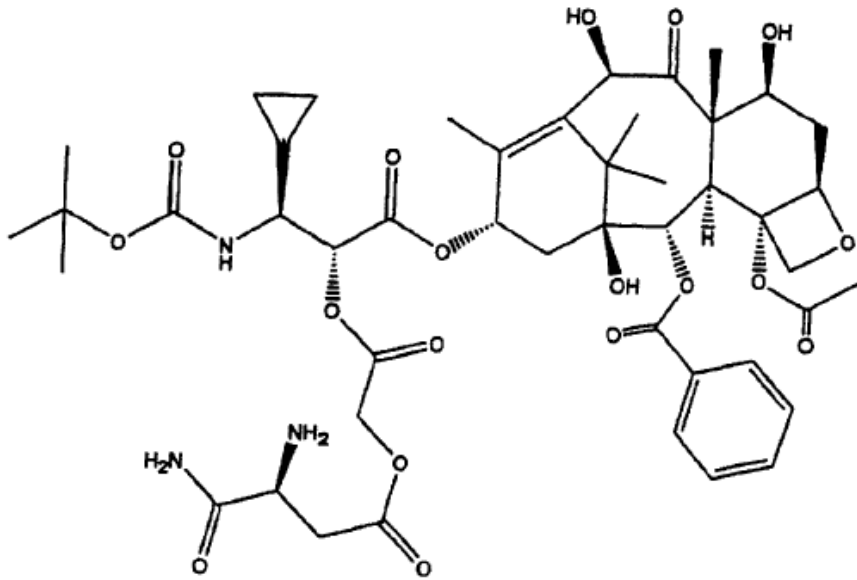


Figura 17

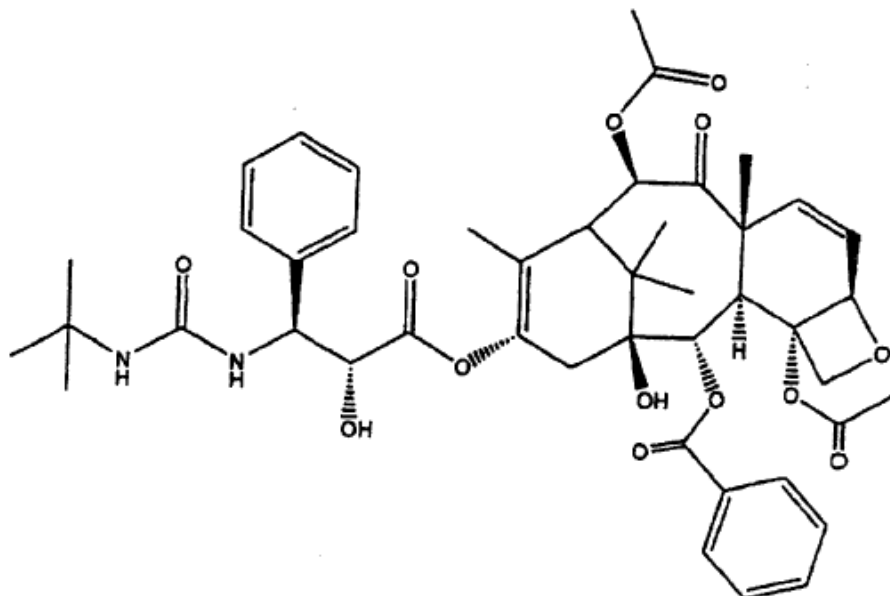


Figura 18

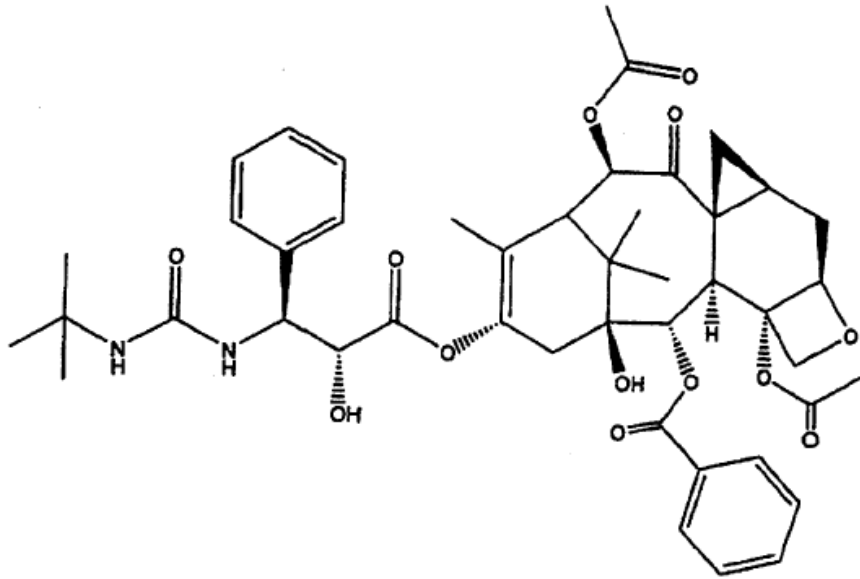


Figura 19

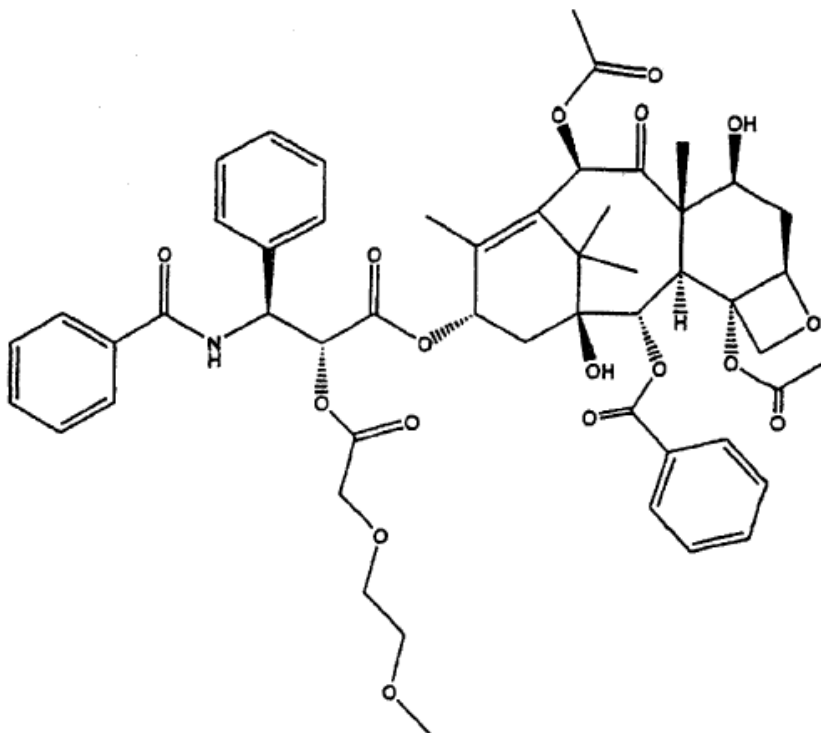


Figura 20



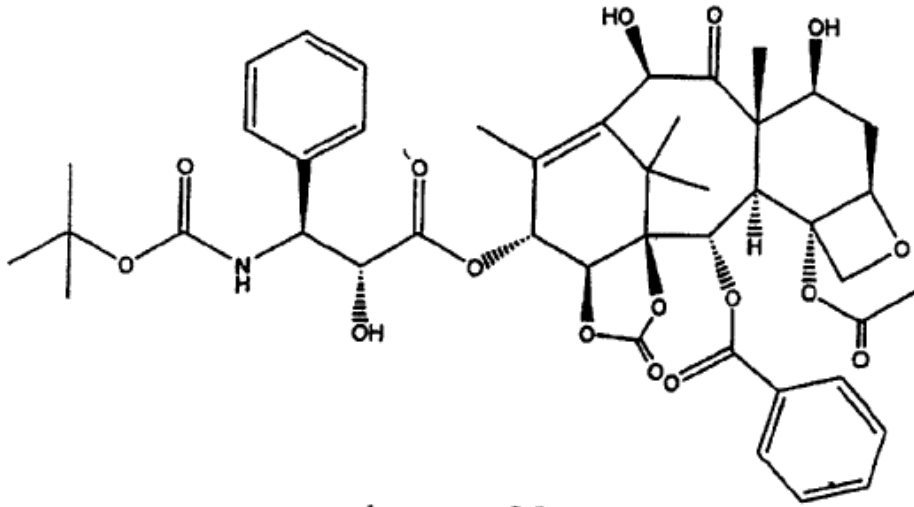


Figura 21

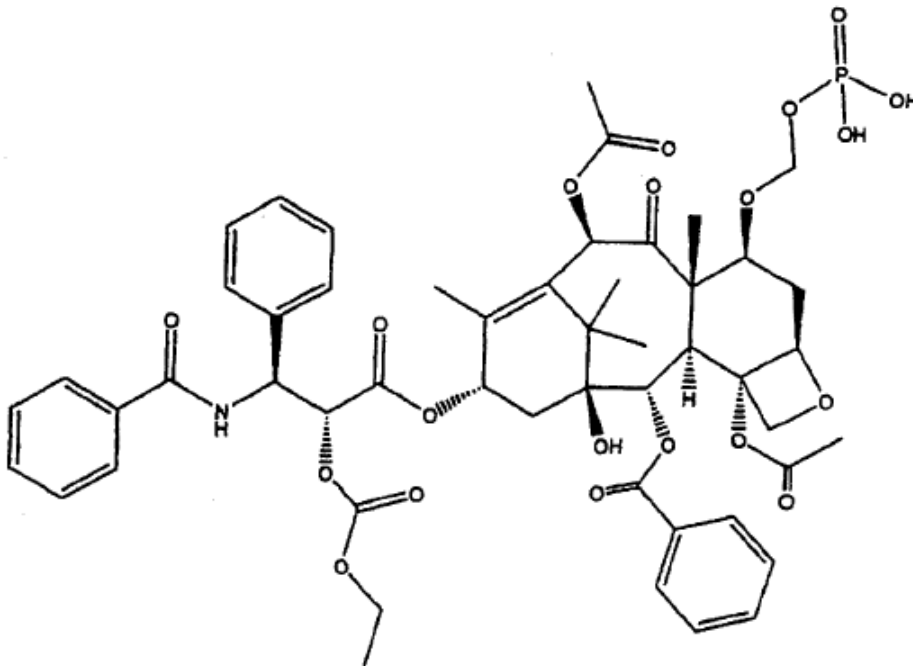
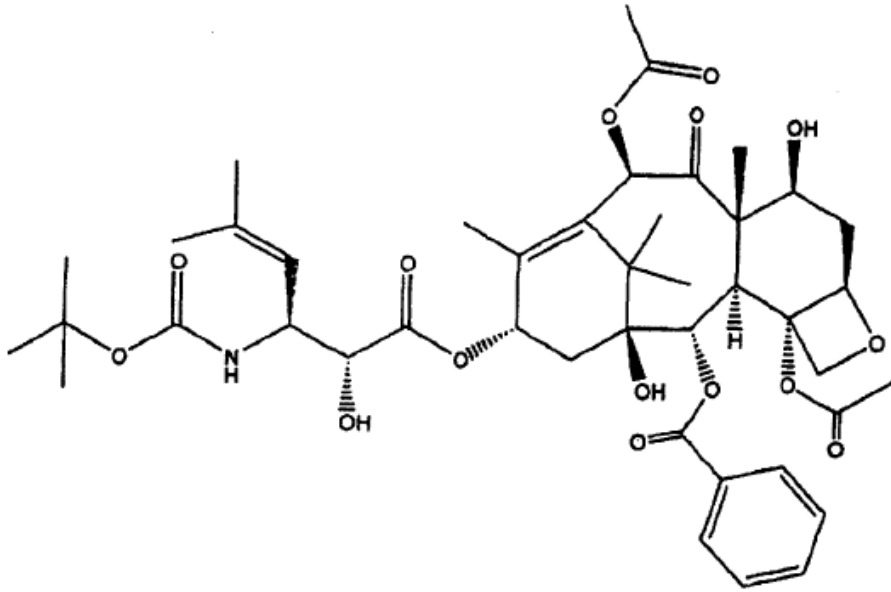
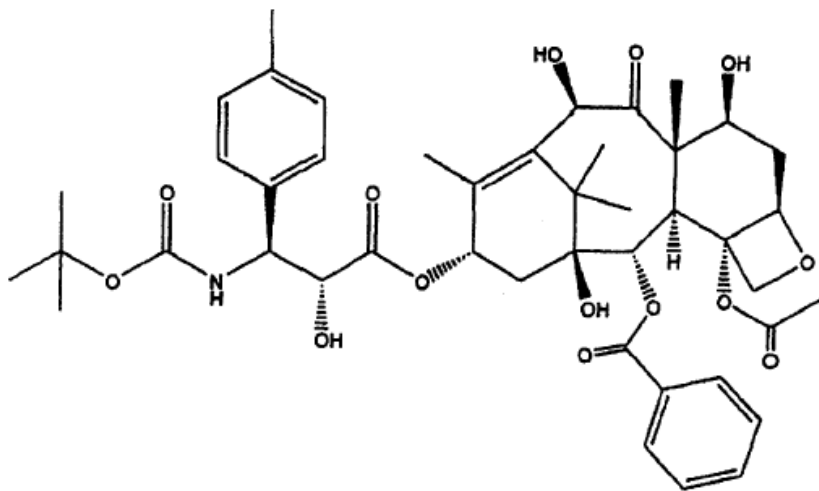


Figura 22



**Figura 23**



**Figura 24**

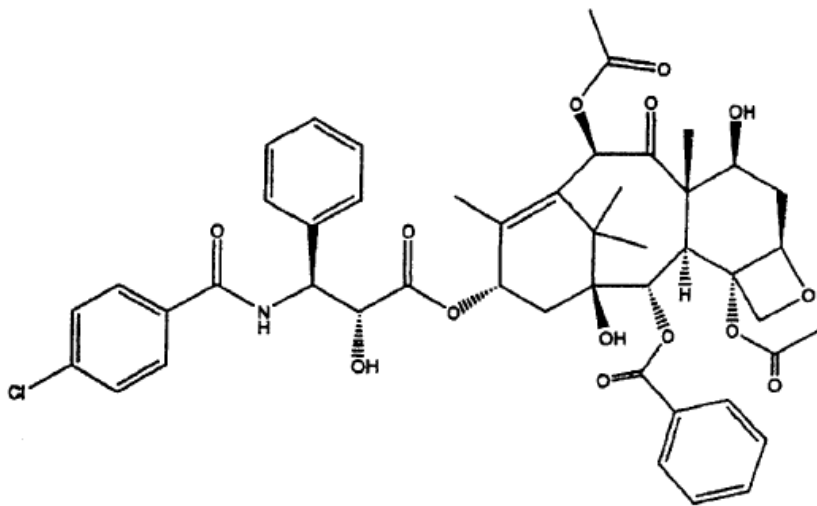


Figura 25

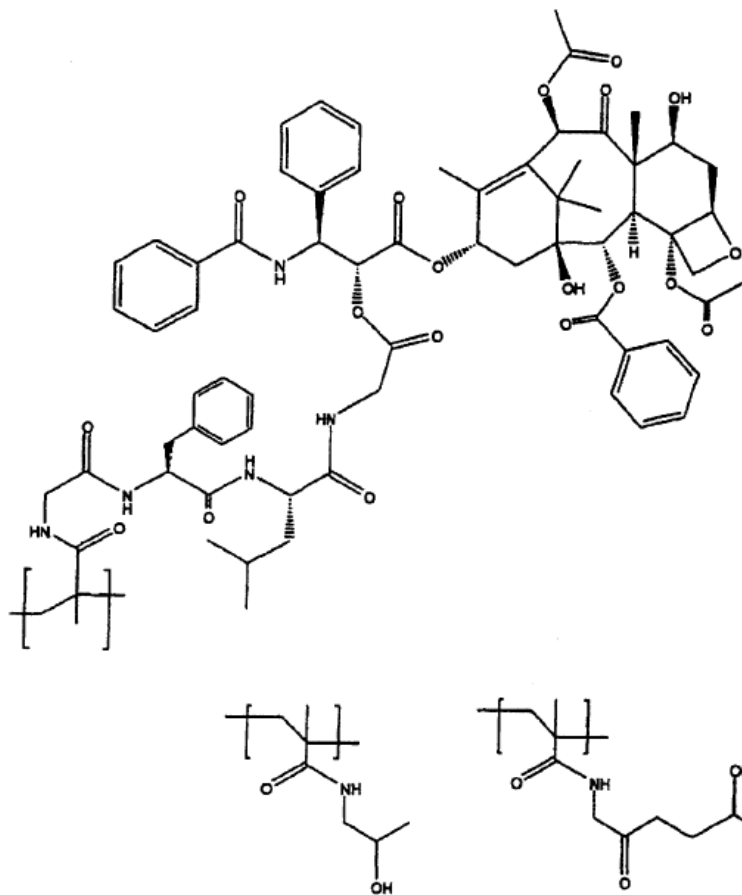


Figura 26