

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 373**

51 Int. Cl.:

C07C 327/56 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2005 E 05762347 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1781604**

54 Título: **Salas de bis(tio-hidrazida amida) para tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

23.06.2004 US 582596 P

16.05.2005 US 681368 P

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

20.11.2013

73 Titular/es:

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)
45 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

KOSTIK, ELENA;
VAGHEFI, FARID;
LIANG, GUIQING;
KOYA, KEIZO;
SUN, LIJUN;
TATSUTA, NORIAKI;
CHEN, SHOUJUN;
INOUE, TAKAYO y
XIA, ZHI-QIANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 430 373 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

Sales de bis(tio-hidrazida amida) para tratamiento de cánceres

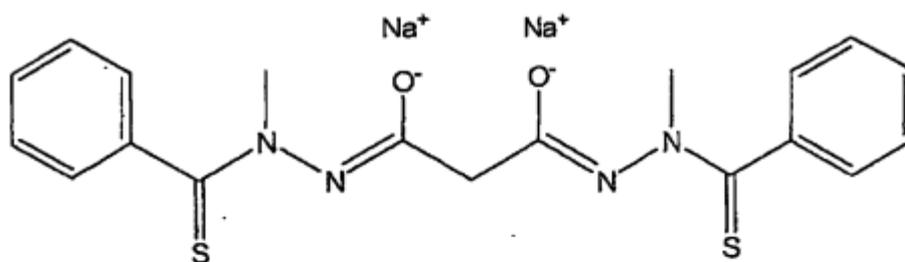
5 **Antecedentes de la invención**

Muchos fármacos están ahora disponibles para ser usados en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, en muchos casos el cáncer no responde a la terapia anticáncer o su crecimiento y/o metástasis solamente se ralentiza. Incluso cuando un tumor responde inicialmente a una terapia anticáncer mediante la disminución del tamaño o entrando en remisión, el tumor desarrolla a menudo resistencia al fármaco. Por estas razones, ha habido necesidad de nuevos agentes anticáncer y de nuevos fármacos que se pueden usar para tratar cánceres de resistencia a múltiples fármacos.

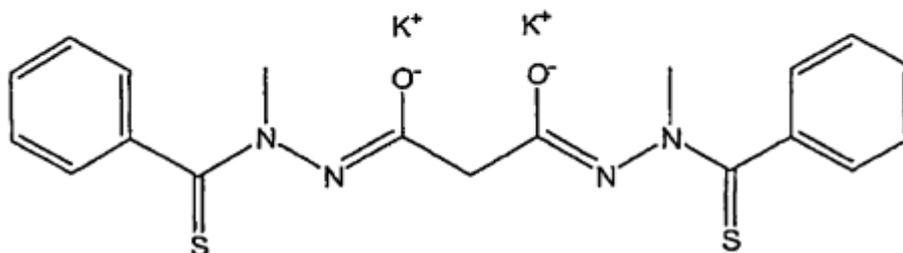
Los presentes inventores han descrito determinados compuestos de bis(tio-hidrazida amida) como significativamente citotóxicos para las células cancerosas, incluyendo células cancerosas que se han convertido en resistentes a múltiples fármacos, y para mejorar la actividad anticáncer de otros agentes anticáncer, tales como taxol y Epotilona D (véase, por ejemplo, la Publicación de Estados Unidos N° 2004/0225016 A1, N° 2003/0045518 y N° 2003/0119914).

20 **Sumario de la invención**

Ahora se ha descubierto que las disales de bis(tio-hidrazida amida) muestran solubilidad y biodisponibilidad inesperadamente elevada en agua. Por ejemplo, sales disódicas y dipotásicas de los Compuestos (1) y (2), muestran solubilidad en agua mayor que 1.000 mg/ml, en comparación con una solubilidad de aproximadamente 0,1 mg/ml para la forma neutra correspondiente de los Compuestos (1) y (2) (véanse los Ejemplos 2, 10 y 15). Aumentos similares en la solubilidad se observaron para las sales disódicas y dipotásicas de los Compuestos (12), (13) y (14) (véanse los Ejemplos 12-15). Además, la biodisponibilidad de la sal disódica del Compuesto (1) fue de un 80 %, mientras que la biodisponibilidad del compuesto neutro fue de un 4,5 % (véase el Ejemplo 16). Una estructura tautomérica representativa de los Compuestos (1) y (2) se muestra a continuación:



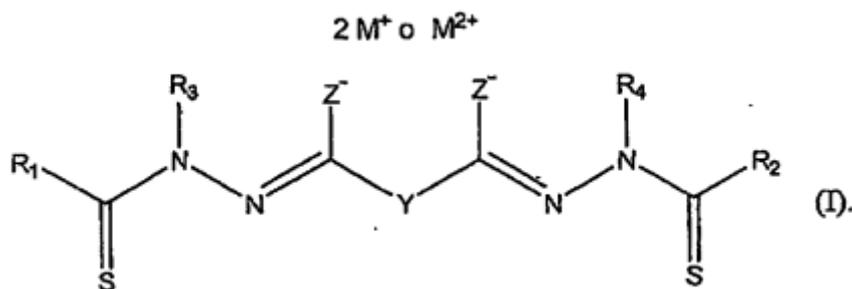
Compuesto (1)



Compuesto (2)

Basándose en estos resultados, se desvelan nuevas disales de bis(tio-hidrazida amida), composiciones farmacéuticas que comprenden una disal de bis (tio-hidrazida amida) y métodos de tratamiento que usan una disal de bis (tio-hidrazida amida).

En el presente documento se describe un compuesto representado por la siguiente Fórmula Estructural (I) y sus formas tautoméricas:



Y es un enlace covalente o un grupo hidrocarbilo de cadena lineal sustituido o sin sustituir. R₁-R₄ son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido, o R₁ y R₃ tomados en conjunto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos, y/o R₂ y R₄ tomados en conjunto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente condensado con un anillo aromático. Z es -O o -S. M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable y M²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una disal de bis(tio-hidrazida amida) que se desvela en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en terapia, por ejemplo, como agentes anticáncer.

La presente invención también proporciona compuestos para uso en un método para tratar a un sujeto con un cáncer. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una disal de bis(tio-hidrazida amida) que se desvela en el presente documento. La disal de bis(tio-hidrazida amida) se administra como una monoterapia (es decir, como el único fármaco anticáncer administrado al sujeto) o se coadministra con uno u otros fármacos anticáncer más.

En la presente invención también se proporciona el uso de las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se desvelan en el presente documento en la preparación de un medicamento con el fin de tratar cáncer en un individuo.

La presente invención también proporciona un método para preparar una disal de bis(tio-hidrazida amida). El método incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra, un disolvente orgánico y una base para formar una solución de bis(tio-hidrazida amida); y combinar la solución y un antidisolvente orgánico, precipitando de este modo una disal de la bis(tio-hidrazida amida).

En diversas realizaciones, un método para preparar una disal de bis(tio-hidrazida amida) incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra y un disolvente orgánico seleccionado de entre metanol, etanol, acetona y metil etil cetona para preparar una mezcla; añadir al menos dos equivalentes de una base seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico y etóxido potásico a la mezcla, formando de este modo una solución; y combinar la solución y un antidisolvente orgánico seleccionado de entre pentano, hexano, ciclohexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etilo y éter dietílico para precipitar la disal de la bis(tio-hidrazida amida).

En diversas realizaciones, un método para preparar una disal de bis(tio-hidrazida amida), incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra, un disolvente orgánico y una base para formar una solución de bis(tio-hidrazida amida); y separar una disal de la bis(tio-hidrazida amida).

En diversas realizaciones, un método para preparar una disal de bis(tio-hidrazida amida) incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra, un disolvente orgánico y una base para formar una solución de bis(tio-hidrazida amida); y combinar la solución y metil terc-butil éter, precipitando de este modo una disal de la bis(tio-hidrazida amida).

En diversas realizaciones, un método para preparar una disal de bis(tio-hidrazida amida) incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra y un disolvente orgánico seleccionado de entre metanol, etanol, acetona y metil etil cetona para preparar una mezcla; añadir al menos dos equivalentes de una base seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido potásico, etóxido sódico y etóxido potásico a la mezcla, formando de este modo una solución; y combinar la solución y metil terc-butil éter para precipitar la disal de la bis(tio-hidrazida amida).

Debido a que las disales de bis(tio-hidrazida amida) desveladas tienen excelente solubilidad en agua y alta biodisponibilidad, se pueden usar en formulaciones a base de agua adecuadas para administración intravenosa y oral. Además, las disales de bis(tio-hidrazida amida) desveladas son relativamente no tóxicas, lo que permite el uso de las disales desveladas en dosis relativamente altas con efectos secundarios mínimos. La alta solubilidad en agua

de los compuestos, a su vez, hace posible las formulaciones con dosis elevadas.

La presente invención también proporciona disales de bis(tio-hidrazida amida) para su uso en el tratamiento de cánceres, que incluye los cánceres que se han convertido en resistentes a múltiples fármacos. Por lo tanto, las disales de bis(tio-hidrazida amida) desveladas se pueden usar para tratar cánceres cuando otros regímenes de fármacos han fracasado o se han vuelto ineficaces. Además, las disales de bis(tio-hidrazida amida) desveladas son particularmente eficaces cuando se usan en combinación con otros fármacos anticáncer tales como taxol o un análogo de taxol.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es la estructura del taxol (Paclitaxel).

La Figura 2 es la estructura del taxotere (Docetaxel).

Las Figuras 3-23 son cada una la estructura de un análogo de taxol.

15 La Figura 24 es la estructura de un polímero que comprende un grupo análogo de taxol colgantes de la cadena principal polimérica. El polímero es un terpolímero de las tres unidades monoméricas que se muestran.

Descripción detallada de la invención

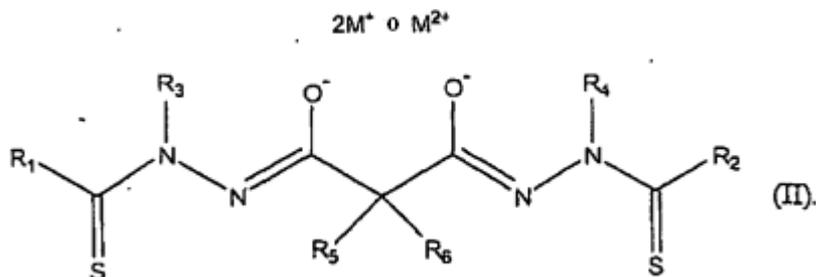
20 En el presente documento se describen disales de bis(tio-hidrazida amida) que se representan mediante la Fórmula Estructural (I).

M^+ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable. M^{2+} es un catión divalente farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" significa que el catión es adecuado para su administración a un sujeto. Ejemplos de M^+ o M^{2+} incluyen Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} y NR_4^+ , en los que cada R es independientemente hidrógeno, un grupo alifático sustituido o sin sustituir (por ejemplo, un grupo hidroxialquilo, grupo aminoalquilo o grupo amonioalquilo) o grupo arilo sustituido o sin sustituir, o dos grupos R, tomados en conjunto, forman un anillo heterocíclico no aromático sustituido o sin sustituir opcionalmente condensado con un anillo aromático. Preferentemente, el catión farmacéuticamente aceptable es Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, arginina o lisina. Más preferentemente, el catión farmacéuticamente aceptable es Na^+ o K^+ . Na^+ es incluso más preferente.

En la Fórmula Estructural (I), Z es preferentemente -O. Más preferentemente, Z es -O; R_1 y R_2 son los mismos; y R_3 y R_4 son los mismos.

35 En una realización, Y en la Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente, $-C(R_5R_6)-$, $-(CH_2CH_2)-$, $trans-(CH=CH)-$, $cis-(CH=CH)-$ o grupo $-(CC)-$, preferentemente $-C(R_5R_6)-$, R_2-R_4 son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I). R_5 y R_6 son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, o R_5 es -H y R_6 es un grupo arilo sustituido o sin sustituir, o, R_5 y R_6 , tomados en conjunto, son un grupo alquileno C2-C5 sustituido o sin sustituir. El catión farmacéuticamente aceptable es como se ha descrito anteriormente.

40 En la presente invención, la disal de bis(tio-hidrazida amida) está representada por la Fórmula Estructural (II):



45 en la que:

R_1 y R_2 son cada uno un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; R_3 y R_4 son cada uno metilo o etilo;

R_5 es -H y R_6 es -H, o metilo. M^+ es un farmacéuticamente aceptable catión monovalente y M^{2+} es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

50 También se describe en el presente documento, R_1 y R_2 son cada uno un grupo arilo sustituido o sin sustituir; R_3 y R_4 son cada uno un grupo alifático sustituido o sin sustituir; R_5 es -H; y R_6 es -H, un grupo alifático o alifático sustituido. Preferentemente, R_1 y R_2 son cada uno un grupo arilo sustituido o sin sustituir; R_3 y R_4 son cada uno un grupo alquilo; y R_5 es -H y R_6 es -H o metilo. Incluso más preferentemente, R_1 y R_2 son cada uno un grupo fenilo sustituido o sin sustituir; R_3 y R_4 son cada uno metilo o etilo; y R_5 es -H y R_6 es -H o metilo. Los sustituyentes adecuados para un grupo arilo representado por R_1 y R_2 y un grupo alifático representado por R_3 , R_4 y R_6 son como

se describe a continuación para grupos arilo y alifáticos.

También se describe en el presente documento la disal de bis(tio-hidrazida amida) que se representa mediante la Fórmula Estructural (II) en la que R_1 y R_2 son cada uno un grupo alifático sustituido o sin sustituir, preferentemente un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo, más preferentemente ciclopropilo o 1-metilciclopropilo; R_3 y R_4 son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I), preferentemente ambos son un grupo alquilo sustituido o sin sustituir; y R_5 y R_6 son como se han descrito anteriormente, pero R_5 es preferentemente -H y R_6 es preferentemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, más preferentemente -H o metilo.

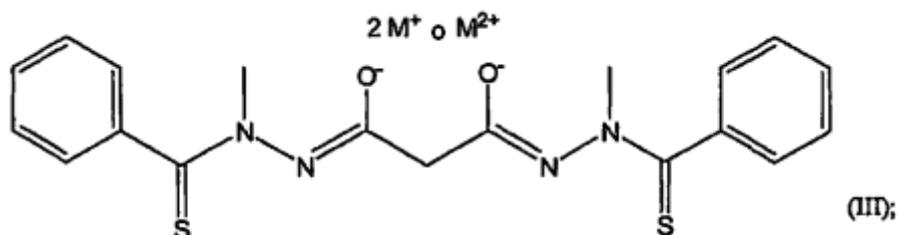
Como alternativa, también se describe en el presente documento la disal de bis(tio-hidrazida amida) que se representa mediante la Fórmula Estructural (II) en la que R_1 y R_2 son cada uno un grupo alifático sustituido o sin sustituir; R_3 y R_4 son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I), preferentemente ambos son un grupo alquilo sustituido o sin sustituir; y R_5 es -H y R_6 es -H o un grupo alifático opcionalmente sustituido. Preferentemente, R_1 y R_2 son ambos un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo; R_3 y R_4 son ambos como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I), preferentemente un grupo alquilo; y R_5 es -H y R_6 es -H o un grupo alifático o alifático sustituido. Más preferentemente, R_1 y R_2 son ambos un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo; R_3 y R_4 son ambos un grupo alquilo; y R_5 es -H y R_6 es -H o metilo. Incluso más preferentemente, R_1 y R_2 son ambos ciclopropilo o 1-metilciclopropilo; R_3 y R_4 son ambos un grupo alquilo, preferentemente metilo o etilo; y R_5 es -H y R_6 es -H o metilo.

Los siguientes son ejemplos específicos de disales de bis(tio-hidrazida amida) representadas mediante la Fórmula Estructural (II): R_1 y R_2 son ambos 4-cianofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos fenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 3-nitrofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 4-clorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2-cloro-5-metoxi fenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-difluorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-diclorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,6-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetilfenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos etilo; R_5 es -H y R_6 es metilo y R_1 y R_2 son ambos 2,5-dietoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 es -H y R_6 es metilo; En estos ejemplos, el catión farmacéuticamente aceptable representado por M^+ y M^{2+} es como se describe para la Fórmula Estructural (I), preferentemente Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ o $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, más preferentemente Na^+ o K^+ , incluso más preferentemente Na^+ .

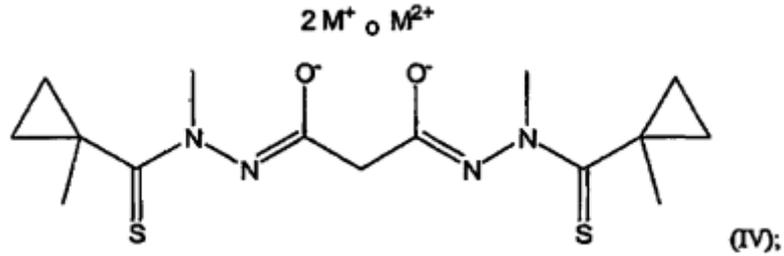
Para muchas disales de bis(tio-hidrazida amida) representadas mediante la Fórmula Estructural (II), Y es $-CH_2-$. Los ejemplos incluyen en los que: R_1 y R_2 son ambos fenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos fenilo y R_3 y R_4 son ambos etilo; R_1 y R_2 son ambos *p*-cianofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos *p*-nitro fenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos *p*-clorofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 3-nitrofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 3-cianofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 3-fluorofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2-metoxifenilo y R_3 and P_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 3-metoxi-fenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo y R_3 y R_4 son ambos etilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-difluorofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-diclorofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetilfenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 2-metoxi-5-clorofenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; R_1 y R_2 son ambos 3,6-dimetoxifenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo; o R_1 es fenilo; R_2 es 2,5-dimetoxifenilo y R_3 y R_4 son ambos metilo.

En estos ejemplos, el catión farmacéuticamente aceptable representado por M^+ y M^{2+} es como se describe para la Fórmula Estructural (I), preferentemente Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ o $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, más preferentemente Na^+ o K^+ , incluso más preferentemente Na^+ .

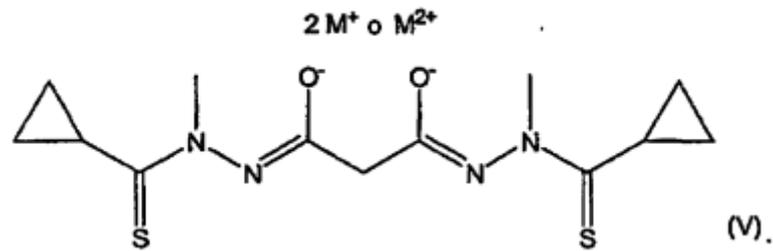
Ejemplo preferente de disales de bis(tio-hidrazida amida) de la presente invención es el siguiente:



En el presente documento también se describen disales de bis(tio-hidrazida amida) de fórmulas (IV) y (V)



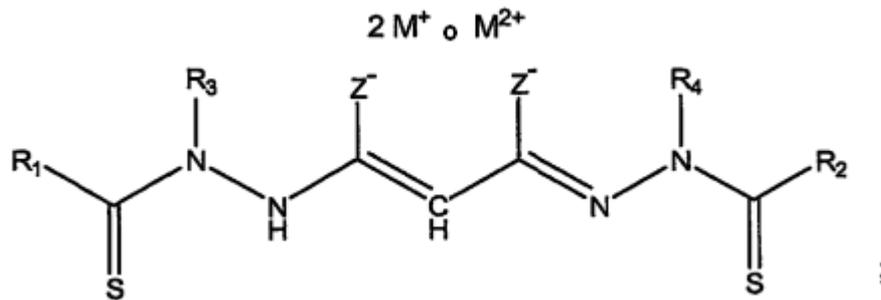
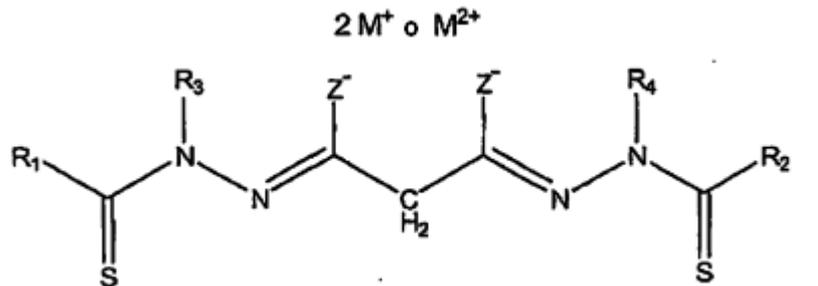
5 y



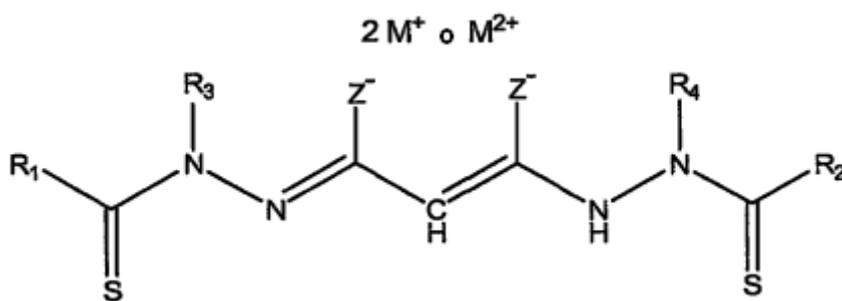
10 $2 M^+$ y M^{2+} son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I). Preferentemente, el catión farmacéuticamente aceptable es $2 M^+$, en el que M^+ es Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ o $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$. Más preferentemente, M^+ es Na^+ o K^+ . Incluso más preferentemente, M^+ es Na^+ .

En las Fórmulas Estructurales (I)-(II), R_1 y R_2 son los mismos o diferentes y/o R_3 y R_4 son los mismos diferentes. Preferentemente, R_1 y R_2 son los mismos y R_3 y R_4 son los mismos.

15 Las disales de bis(tio-hidrazida amida) desveladas pueden tener formas tautoméricas. A modo de ejemplo, formas tautoméricas de los compuestos representadas mediante, por ejemplo, la Fórmula Estructural (II), en la que Y es $-CH_2-$, se muestran a continuación:



y



Se debe entender que cuando una forma tautomérica de un compuesto desvelado se representa estructuralmente, también están incluidas otras formas tautoméricas.

5

Determinados compuestos de la invención se pueden obtener como diferentes estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros). La invención incluye todas las formas isoméricas y mezclas racémicas de los compuestos desvelados y métodos para tratar a un sujeto tanto con isómeros puros como con mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas. Los estereoisómeros se puede separar y aislar usando cualquier método adecuado, tal como cromatografía.

10

Un "grupo hidrocarbilo de cadena lineal" es un grupo alquileo, es decir, $-(CH_2)_y-$, con uno o más (preferentemente uno) grupos metileno interno opcionalmente reemplazados con un grupo de unión y es un número entero positivo (por ejemplo, entre 1 y 10), preferentemente entre 1 y 6 y más preferentemente 1 o 2. Un "grupo de unión" se refiere a un grupo funcional que reemplaza 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 ($-N(R^a)-$), en el que R^a se define a continuación. Un grupo de unión preferente es $-C(R_5R_6)-$, en el que R_5 y R_6 se han definido anteriormente. Sustituyentes adecuados para un grupo alquileo y un grupo hidrocarbilo son los que no interfieren sustancialmente con la actividad anticáncer de los compuestos desvelados. R_5 y R_6 son sustituyentes preferentes para un grupo alquileo o hidrocarbilo representado por Y.

15

20

Un grupo alifático es un hidrocarburo no aromático ramificado o cíclico, de cadena lineal que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación. Por lo general, un grupo alifático de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a aproximadamente 10, y un grupo alifático cíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a aproximadamente 8. Un grupo alifático es preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, pentilo u octilo, o un grupo cicloalquilo de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Un grupo alquilo C1-C8 de cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico C3-C8 también se denomina grupo "alquilo inferior".

25

30

La expresión "grupo aromático" se puede usar intercambiamente con "arilo," "anillo arilo," "anillo aromático," "grupo arilo" y "grupo aromático." 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. La expresión "grupo heteroarilo" se puede usar intercambiamente con "heteroarilo," "anillo heteroarilo," "anillo heteroaromático" y "grupo heteroaromático". Grupos heteroarilo son grupos aromáticos que comprenden uno o más heteroátomos, tales como azufre, oxígeno y nitrógeno, en la estructura del anillo. Preferentemente, grupos heteroarilo comprenden de uno a cuatro heteroátomos.

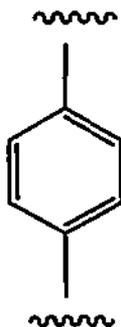
35

Grupos aromáticos también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico o anillo de heteroarilo está condensado con uno u otros anillos heteroarilo más. Los ejemplos incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzooxazol, benzoimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

40

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

45



Sustituyentes para un grupo arileno son tal como se describe a continuación para un grupo arilo.

- 5 Anillos heterocíclicos no aromáticos son anillos 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. Preferentemente, grupos heterocíclicos comprenden de uno a aproximadamente cuatro heteroátomos. Ejemplos incluyen tetrahidrofuranóilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo y tiazolidinilo.
- 10 Sustituyentes adecuados sobre un grupo alifático (que incluyen un grupo alquileo), grupo heterocíclico no aromático, grupo bencílico o arilo (carbocíclico y heteroarilo) son los que no interfieren sustancialmente con la actividad anticáncer de los compuestos desvelados. Un sustituyente interfiere sustancialmente con la actividad anticáncer cuando la actividad anticáncer se reduce en más de aproximadamente un 50 % en un compuesto con el sustituyente en comparación con un compuesto sin el sustituyente. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen -
- 15 R^a -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NR^cCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a.
- 20

R^a - R^d son cada uno independientemente un grupo alquilo, grupo aromático, grupo heterocíclico no aromático o -N(R^a R^b), tomados en conjunto, forman un grupo heterocíclico no aromático sustituido o sin sustituir. El grupo heterocíclico aromático y no aromático, alquilo representado por R^a - R^d y el grupo heterocíclico no aromático representado por -N(R^a R^b) cada uno está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos representados por R[#].

25

R[#] es R⁺, -OR⁺, -O(haloalquilo), -SR⁺, -NO₂, -CN, -NCS, -N(R⁺)₂, -NHCO₂R⁺, -NHC(O)R⁺, -NHNHC(O)R⁺, -NHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHCO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -OC(O)R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -S(O)₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -S(O)R⁺, -NHCO₂N(R⁺)₂, -NHCO₂R⁺, -C(=S)N(R⁺)₂, o -C(=NH)-N(R⁺)₂.

30

R⁺ es -H, un grupo alquilo C1-C4, un grupo heteroarilo monocíclico, un grupo no aromático heterocíclico o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, -CN, -NO₂, amina, alquilamina o dialquilamina. Opcionalmente, el grupo -N(R⁺)₂ es un grupo heterocíclico no aromático, con la condición de que grupos heterocíclicos no aromáticos representados por R⁺ y -N(R⁺)₂, que comprenden una amina en el anillo secundario, están opcionalmente acilados o alquilados.

35

Sustituyentes opcionales para un grupo fenilo, que incluye grupos fenilo representados por R₁-R₄, son alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, haloalquilo C1-C4, haloalcoxi C1-C4, fenilo, bencilo, piridilo, -OH, -NH₂, -F, -Cl, Br, -I, -NO₂ o -CN.

40

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una disal de bis(tiohidrazida amida) que se desvela en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 45 Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden contener ingredientes inertes que no inhiben la actividad biológica de las disales que se desvelan. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deberían ser biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos y libres de otras reacciones no deseadas después de la administración a un sujeto. Se pueden usar técnicas convencionales de formulación farmacéutica, tales como las que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.
- 50 La formulación del compuesto a administrar variará de acuerdo con la vía de administración seleccionada (por ejemplo, solución, emulsión, cápsula). Vehículos farmacéuticos adecuados para su administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente un 0,9 % en mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, solución de Ringer-lactato y similares. Métodos para composiciones de encapsulación (tales como

en un revestimiento de gelatina dura o ciclodextrinas) se conocen en la técnica (Baker y col., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley y Sons, 1986).

5 Otra realización de la presente invención es el uso de compuestos de la invención en un método para tratar a un sujeto con un cáncer. Opcionalmente, el método de la invención se puede usar para un cáncer resistente a múltiples fármacos tal como se describe a continuación. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una disal de bis(tio-hidrazida amida) que se describe en el presente documento. Preferentemente, uno o más fármacos anticáncer adicionales se coadministran con la disal de bis(tio-hidrazida amida). Ejemplos de fármacos anticáncer se describen a continuación. Preferentemente, el fármaco anticáncer coadministrado es un agente que estabiliza microtúbulos, tal como taxol o un análogo de taxol.

10 Un "sujeto" es un mamífero, preferentemente un ser humano, pero también puede ser un animal en necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

15 Tal como se ha indicado anteriormente, una realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la invención para tratar a sujetos con un cáncer. "Tratar a un sujeto con un cáncer" incluye conseguir, parcial o sustancialmente, uno más de los siguientes: detener el crecimiento o propagación de un cáncer, reducir la extensión de un cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor o reducir el número de sitios afectados), inhibir la velocidad de crecimiento de un cáncer y recuperar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con un cáncer (tal como componentes de tejido o de suero).

20 Cánceres que se pueden tratar o prevenir mediante los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabiomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de los conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad de no Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y enfermedad de la cadena pesada.

30 Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, por ejemplo, leucemia linfocítica (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de p388 (murino)), leucemia linfocítica granular de células grandes y leucemia linfoblástica; leucemias de linfocitos T, por ejemplo, leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo por las líneas celulares de CEM, Jurkat y HSB-2 (aguda), YAC-1 (murino)), leucemia de linfocitos T y leucemia linfoblástica de linfocitos T; leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de SB (aguda)) y leucemia linfocítica de linfocitos B; leucemias de células mixtas, por ejemplo, leucemia de linfocitos B y T y leucemia linfocítica de linfocitos T; leucemias mieloides, por ejemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de HL-60 (promielocito)) y leucemia mielógena (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de K562 (crónica)); leucemia neutrófila; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de THP-1 (aguda)); leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide de tipo Naegeli; y leucemia no linfocítica. Otros ejemplos de leucemias se describen en el Capítulo 60 de The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams y Williams (1992) y en la Sección 36 de Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast y col. Eds., B.C. Decker Inc. (2000).

40 Se cree que el método que se desvela es particularmente eficaz en el tratamiento de un sujeto con tumores no sólidos tales como mieloma múltiple.

50 También se cree que el método que se desvela es particularmente eficaz frente a la leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante las líneas celulares de Jurkat y CEM); leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de SB); promielocitos (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de HL-60); sarcoma uterino (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de MES-SA); leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular de THP-1 (aguda)); y linfoma (por ejemplo, tal como se hace a modo de ejemplo mediante la línea celular U937); más preferentemente, el método usa la sal disódica del Compuesto (1).

El método que se desvela es particularmente eficaz en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha convertido en "resistente a múltiples fármacos". Un cáncer que inicialmente respondió a un fármaco anticáncer se hace resistente al fármaco anticáncer cuando el fármaco anticáncer ya no es eficaz en el tratamiento del sujeto con el cáncer. Por ejemplo, muchos tumores inicialmente responderán al tratamiento con un fármaco anticáncer mediante la

5 disminución del tamaño o incluso entrando en remisión, solamente para desarrollar resistencia al fármaco. Tumores resistentes a fármacos se caracterizan por una reanudación de su crecimiento y/o reaparición después de haber entrado en remisión aparentemente, a pesar de la administración de dosificaciones mayores del fármaco anticáncer. Se dice que los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos anticáncer son "resistentes a

10 múltiples fármacos". Por ejemplo, es común que los cánceres se vuelvan resistentes a tres o más agentes anticáncer, a menudo a cinco o más agentes anticáncer y en ocasiones a diez o más agentes anticáncer.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto con la que se consigue un resultado clínico beneficioso cuando el compuesto se administra a un sujeto con un cáncer. Un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción de la masa tumoral, una reducción de la metástasis, una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con el

15 cáncer y/o un aumento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia de tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado un sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o de la afección y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de cáncer. El experto en la materia será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las cantidades eficaces de los compuestos que se desvelan varían por lo general entre aproximadamente 1 mg/mm² al día y aproximadamente 10 gramos/mm² al día, y preferentemente entre 10 mg/mm² al día y aproximadamente 5 gramos/mm². Cuando se administran con otro agente anticáncer, una "cantidad eficaz" del segundo agente anticáncer dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para agentes anticáncer y el experto en la materia las puede ajustar de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de cáncer que se está tratando y la cantidad de disal de bis(tio-hidrazida amida) que se

20 está usando.

Las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se desvelan se administran mediante cualquier vía adecuada, que incluye, por ejemplo, por vía oral en cápsulas, suspensiones o comprimidos o mediante administración parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, administración sistémica, tal como mediante inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea, o intraperitoneal. Las disales de bis(tio-hidrazida amida) también se pueden administrar por vía oral (por ejemplo, dieta), por vía tópica, por inhalación (por ejemplo, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales), o por vía rectal, dependiendo del tipo de cáncer a tratar. Las administraciones oral y parenteral son modos preferentes de administración.

30

En el presente documento también se describen las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se pueden coadministrar con otros agentes anticáncer tales como Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziqona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódico; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquinas II (incluyendo interleuquinas recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; tercero en alfa-2b; tercero alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-lb; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; omaplatino; oxisurán; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostazas de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

35

40

45

50

55

60

65

Otros fármacos anticáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; propirrimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela aviar; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cispofirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor insulínico del factor de crecimiento 1 de; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocítico; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metanol proteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario defectuoso; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina de factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; lípido monofosforil A+ pared celular de micobacterium sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de Mycobacteria; miriaporona; N-acetilindalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; ocreotida; oquinucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; omaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perillilo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugados de polioxiethylados hemoglobina piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófito A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos antisentido; inhibidores de la transducción de señal; moduladores de la transducción de señal; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; asplenopentina; aspongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámido; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metodida de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temopolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante tiroidea; etiopurpurina de etil estaño; tirapazamina; dicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de las células madre pluripotenciales; inhibidores

de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricitridina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia genética eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina. Fármacos anticáncer preferentes adicionales son 5-fluorouracilo y leucovorina.

Ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, HERCEPTIN® (Trastuzumab) (Genentech, CA) que es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásica; REOPRO® (abciximab) (Centocor) que es un receptor de antiglicoproteína IIb/IIIa sobre las plaquetas para la prevención de formación de coágulos; ZENAPAX® (daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Suiza) que es un anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado, inmunosupresor para la prevención de rechazo a aloinjerto renal agudo; PANOREX™ que es un anticuerpo IgG2a de antígeno de la pared celular anti-17-IA de murino (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2 que es un anticuerpo de IgG anti-idiotipo (epítipo de GD3) de murino (ImClone System); IMC-C225 que es un anticuerpo de IgG anti-EGFR quimérico (ImClone System); VITAXIN™ que es un anticuerpo de la integrina anti- α V β 3 humanizado (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03 que es un anticuerpo IgG1 anti CD52 humanizado (Leukosite); Smart M195 que es un anticuerpo de IgG anti-CD33 humanizado (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™ que es un anticuerpo IgG1 anti-CD20 quimérico (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™ que es un anticuerpo de IgG anti-CD22 humanizado (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (marcado con Tc-99m; formación de radioimágenes; Immunomedics), Nuvion (frente a CD3; Protein Design Labs); CM3 es un anticuerpo anti-ICAM3 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114 es un anticuerpo anti-CD80 primatizado (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ es un anticuerpo anti-CD20 de murino radiomarcado (IDEC/Schering AG); IDEC-131 es un anticuerpo anti-CD40L humanizado (IDEC/Eisai); IDEC-151 es un anticuerpo anti-CD4 primatizado (IDEC); IDEC-152 es un anticuerpo anti-CD23 primatizado (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 es una IgG anti-CD3 humanizado (Protein Design Lab); 5G1,1 es un anticuerpo del factor 5 (C5) anticomplemento humanizado (Alexion Pharm); D2E7 es un anticuerpo anti-TNF- α humanizado (CAT/BASF); CDP870 es un fragmento de anti-TNF- α Fab humanizado (Celltech); IDEC-151 es un anticuerpo IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 es un anticuerpo de IgG anti-CD4 humano (Medarex/ Eisai/Genmab); CD20-estreptavidina (+ biotina-itrio 90; NeoRx); CDP571 es un anticuerpo anti-TNF- α IgG4 humanizado (Cell-tech); LDP-02 es un anticuerpo anti- α 4 β 7 humanizado (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A es un anticuerpo de IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™ es un anticuerpo de IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGREN™ es un anticuerpo de IgG anti-VLA-4 humanizado (Elan); y CAT-152 es un anticuerpo anti-TGF- β 2 humano (Cambridge Ab Tech).

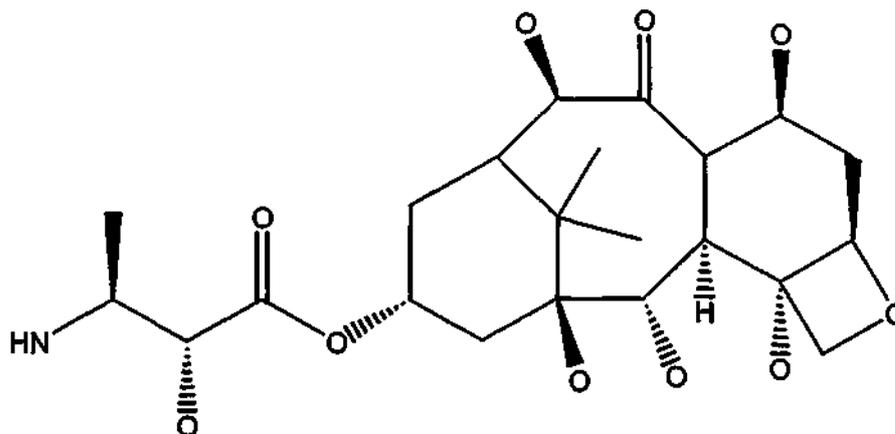
Agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Ejemplos de agentes alquilantes útiles para el tratamiento o la prevención de malignidades de linfocitos T en los métodos y composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo; *etc.*), sulfonatos de alquilo (*por ejemplo*, busulfano), nitrosoureas (*por ejemplo*, carmustina, lomusitna, *etc.*), o triazenos (decarbazona, *etc.*). Ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o prevención de malignidades de linfocitos T en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*, Citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o prevención de malignidades de linfocitos T en los datos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido), antibióticos (*por ejemplo*, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, alfa interferón).

Ejemplos de agentes de alquilación útiles para el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, *etc.*), etilenimina y metilmelaminas (*por ejemplo*, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (*por ejemplo*, busulfano), nitrosoureas (*por ejemplo*, carmustina, lomusitna, semustina, estreptozocina, *etc.*), o triazenos (decarbazona, *etc.*). Ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*, fluorouracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido, tenipósido), antibióticos (*por ejemplo*, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, alfa interferón). Ejemplos de hormonas antagonistas útiles para el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (*por ejemplo*, prednisona), progestinas (*por ejemplo*, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (*por ejemplo*, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (*por ejemplo*, tamoxifeno), andrógenos (*por ejemplo*, propionato de testosterona, fluoximasterona), antiandrógeno (*por ejemplo*, flutamida), análogo de hormona liberadora de gonadotropina (*por ejemplo*, leuprolida).

Otros agentes que se pueden usar en los métodos y con las composiciones de la invención para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación del platino (*por ejemplo*, cisplatino, carboplatino), antracenediona (*por ejemplo*, mitoxantrona), urea sustituida (*por ejemplo*, hidroxurea), derivado de metil hidrazina (*por ejemplo*, procarbazona), supresor adrenocortical (*por ejemplo*, mitotano, aminoglutetimida).

5 Se cree que las disales de bis(tio-hidrazida amida) de la presente invención son particularmente eficaces cuando se coadministran con agentes anticáncer que actúan deteniendo a las células en las fases G2-M debido a la estabilización de microtúbulos. Por lo tanto, el método que se desvela incluye preferentemente la coadministración de fármacos anticáncer que actúan mediante este mecanismo. Ejemplos de agentes anticáncer que actúan mediante la detención de células en las fases G2-M debido a la estabilización de microtúbulos incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tal como Altorirtina A and Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tal como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocido como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también mencionada como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Farmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39,HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulísina A, Canadensol, Centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Laulimalida de Fijianolida B, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tal como Desmetileleuterobina, Desatileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diosostatina, (-)-Fenilhistina (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato sódico de resverastatina, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi), e inhibidores de Hsp90 tales como geldanmicina, radicol, herbimicina A, macbecina I y II, novobiocina, 17-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), 17-Demetoxi-17-[2-(dimetilamino)etilamino]geldanamicina (17DMAG), CNF-1010, inhibidores de Hsp90 a base de purina tales como PU3, PU24FC1 y PU29FC1, y derivados de oxima de radicol tales como KF25706 and KF58333.

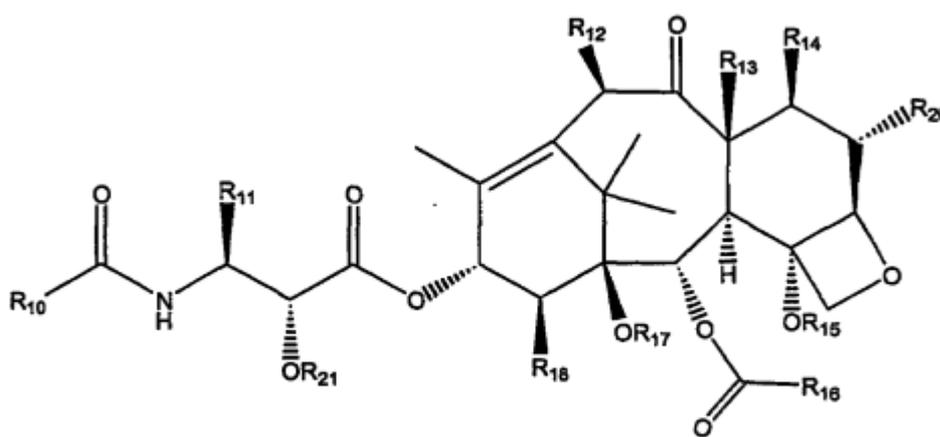
50 Taxol, también denominado "Paclitaxel", es un fármaco anticáncer bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos. La estructura de Taxol se muestra en la Figura 1. Se conocen muchos análogos de taxol, que incluyen taxotere, cuya estructura se muestra en la Figura 2. Taxotere también se denomina "Docetaxol". Las estructuras de otros análogos de taxol se muestran en las Figuras 3-23. Estos compuestos tienen el esqueleto básico de taxano como una característica estructural común y además se ha mostrado que tienen la capacidad de detener a las células en las fases G2-M debido a la estabilización de microtúbulos. Por lo tanto, es evidente a partir de las Figuras 3-23 que una gran diversidad de sustituyentes puede decorar un esqueleto de taxano sin afectar de forma adversa a la actividad biológica. También es evidente que ninguno, uno o ambos de los anillos de ciclohexano de un análogo de taxol pueden tener un doble enlace en las posiciones indicadas. Para fines de claridad, el esqueleto básico de taxano se muestra a continuación en la Fórmula Estructural (VI):



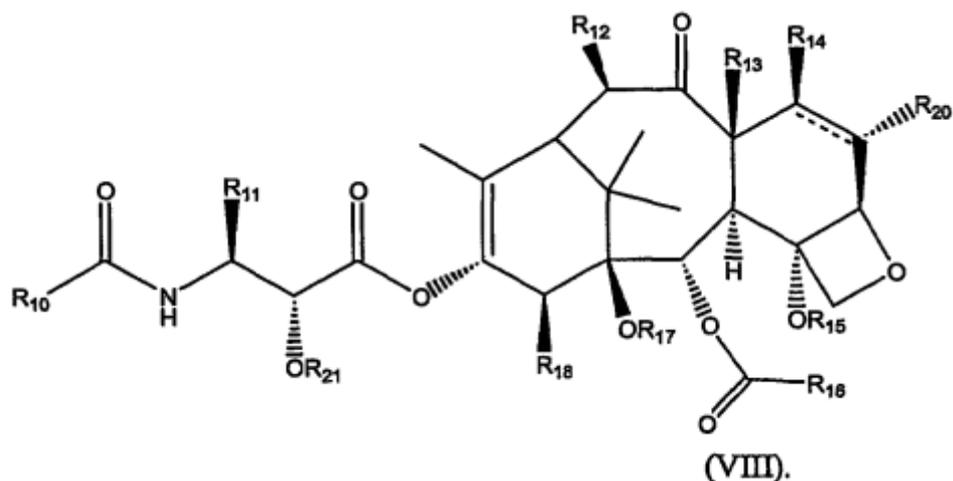
(VI).

Se han omitido los dobles enlaces de los anillos de ciclohexano en el esqueleto de taxano representados por la
 Fórmula Estructural (VI). El esqueleto básico de taxano puede incluir ninguno o un doble enlace en uno o ambos
 5 anillos de ciclohexano, tal como se indica en las Figuras 3-23 y en las Fórmulas Estructurales (VII) y (VIII) que
 siguen a continuación. También se ha omitido un número de átomos de la Fórmula Estructural (VI) para indicar sitios
 en los que la variación estructural normalmente ocurre entre análogos de taxol. Por ejemplo, la sustitución en el
 esqueleto de taxano simplemente con un átomo de oxígeno indica que hidroxilo, acilo, alcoxi u otro sustituyente que
 soporta oxígeno se encuentra normalmente en el sitio. Estas y otras sustituciones sobre el esqueleto de taxano se
 10 pueden hacer sin perder la capacidad de potenciar y estabilizar la formación de microtúbulos. Por lo tanto, el término
 "análogo de taxol" se define en el presente documento para hacer referencia a un compuesto que tiene el esqueleto
 básico de taxol y que promueve la formación de microtúbulos. Análogos de taxol se pueden formular como una
 composición coloidal de nanopartículas para mejorar el tiempo de infusión y para eliminar la necesidad de
 administrar el fármaco con Cremophor que causa reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. Un ejemplo
 15 de un análogo de taxol formulado como una composición coloidal de nanopartículas es ABI-007 que es una
 composición coloidal de nanopartículas de paclitaxel estabilizado con proteínas que se reconstituye en solución
 salina.

Por lo general, los análogos de taxol usados en el presente documento se representan mediante la Fórmula
 20 Estructural (VII) o (VIII):



(VII).



R₁₀ es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, -SR₁₉, -NHR₁₉ o -OR₁₉.

5

R₁₁ es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

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).

10

R₁₃ es -H, -CH₃, o, tomados en conjunto con R₁₄, -CH₂-.

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, tomados en conjunto con R₂₀, un doble enlace.

15

R₁₅ -H, acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiometilo, -OC(O)-O(alquilo inferior), -OC(O)-O(alquilo inferior sustituido), -OC(O)-NH(alquilo inferior) o -OC(O)-NH(alquilo inferior sustituido).

20

R₁₆ es fenilo o fenilo sustituido.

R₁₇ es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, (alcoxi inferior)metilo o (alquilo inferior)tiometilo.

25

R₁₈ -H, -CH₃ o, tomados en conjunto con R₁₇ y los átomos de carbono a los que R₁₇ y R₁₈ están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis miembros.

R₁₉ es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido.

R₂₀ es -H o un halógeno.

30

R₂₁ es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo inferior o acilo inferior sustituido.

Preferentemente, las variables en las Fórmulas Estructurales (VII) y (VIII) se definen como sigue a continuación: R₁₀ es fenilo, *tert*-butoxi, -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;

35

R₁₁ es fenilo, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-furanilo, ciclopropilo o *para*-toluilo; R₁₂ es -H, -OH, CH₃CO- o -(CH₂)₂-*N*-morfolino;

R₁₃ es metilo, o, R₁₃ y R₁₄, tomados en conjunto, son -CH₂-;

R₁₄ es -H, -CH₂SCH₃ o -CH₂-O-P(O)(OH)₂; R₁₅ es CH₃CO-;

R₁₆ es fenilo; R₁₇ es -H, o, R₁₇ y R₁₈, tomados en conjunto, son -O-CO-O-;

40

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,

Un análogo de taxol también puede estar unido a o colgar de un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una poliacrilamida. Un ejemplo de un polímero de este tipo se muestra en la Figura 24. La expresión "análogo de taxol", tal como se usa en el presente documento, incluye dichos polímeros.

45

Las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se desvelan en el presente documento se pueden preparar mediante un método de la invención. El método para preparar las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se desvelan incluye las etapas de combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra, un disolvente orgánico y una base para formar una solución

de bis(tio-hidrazida amida); y combinar la solución y un antidisolvente orgánico, precipitando de este modo una disal de la bis(tio-hidrazida amida) (por ejemplo, compuestos representados por las Fórmulas Estructurales (II) y (III). Compuestos de Fórmulas (I), (IV) y (V) también se describen en el presente documento. Las formas neutras de las disales de bis(tio-hidrazida amida) que se desvelan se pueden preparar de acuerdo con métodos que se describen en las Publicaciones de Estados Unidos N° 2003/0045518 y N° 2003/0119914, ambas tituladas SÍNTESIS DE POTENCIADORES DE TAXOL y también de acuerdo con métodos que se describen en la Publicación de Estados Unidos N° 2004/0223016 A1, titulada TRATAMIENTO PARA CÁNCERES.

Por lo general, al menos aproximadamente dos equivalentes molares de la base se usan por cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra; más por lo general, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, o preferentemente de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 equivalentes.

Las bases adecuadas pueden ser lo suficientemente fuertes para reaccionar con una bis(tio-hidrazida amida) para producir una disal. En diversas realizaciones, la base puede ser una amina (*por ejemplo*, trietilamina, difenilamina, butilamina, o similares); un hidróxido de amonio (*por ejemplo*, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, o similares); un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o similares), un alcóxido C1-C6 de metal alcalino, o una amida de metal alcalino (*por ejemplo*, amida sódica, amida de diisopropil litio, o similares). En algunas realizaciones, la base es hidróxido sódico, hidróxido potásico, alcóxido C1-C6 sódico, alcóxido C1-C6 potásico, amida sódica, o amida potásica, o preferentemente, hidróxido sódico, metóxido sódico, o etóxido sódico.

En diversas realizaciones, la base puede ser un hidruro de metal alcalino (*por ejemplo*, hidruro sódico, hidruro potásico, o similares), una base de metal divalente (*por ejemplo*, óxido de magnesio), un alquilo C1-C6 de metal alcalino (*por ejemplo*, butillitio), o un arilo de metal alcalino (*por ejemplo*, fenillitio). Más por lo general, la base es hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, butillitio, butilsodio, butilpotasio, fenillitio, fenilsodio, o fenilpotasio.

Como se usa en el presente documento, un metal alcalino incluye litio, sodio, potasio, cesio y rubidio.

El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico que es estable cuando la base se añade a una mezcla de la bis (tio-hidrazida amida) y el disolvente orgánico. Por lo general, el disolvente orgánico es lo suficientemente polar para disolver la sal de bis(tio-hidrazida amida) formada mediante el método para formar una solución. En diversas realizaciones, el disolvente orgánico es miscible en agua. El disolvente orgánico por lo general puede estar seleccionado entre un alcohol alifático C1-C4 (*por ejemplo*, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, o similar), una cetona alifática C1-C4 (*por ejemplo*, acetona, metil etil cetona, 2-butanona, o similares), un éter alifático C2-C4 (*por ejemplo*, éter dietílico, dipropil éter, éter diisopropílico, o similar), un éter cicloalifático C2-C4 (*por ejemplo*, tetrahydrofurano, dioxano, o similar), dimetil formamida, dimetilsulfóxido, N-metil pirrolidona, un glicol (*por ejemplo*, etilenglicol, propilenglicol, tetrametilenglicol, o similar), un alquilo glicol éter (*por ejemplo*, etilenglicol dimetil éter, o similar) y acetonitrilo. Más por lo general, el disolvente orgánico puede estar seleccionado de entre metanol, etanol, propanol (*por ejemplo*, 1-propanol, 2-propanol), butanol (*por ejemplo*, 1-butanol, alcohol *terc*-butílico, o similar), acetona, tetrahydrofurano y metil etil cetona. Preferentemente, el disolvente orgánico puede estar seleccionado de entre metanol, etanol, acetona y metil etil cetona.

Como se usa en el presente documento, el antidisolvente orgánico es un disolvente que cuando se añade a la solución creada por combinación de base, la bis(tio-hidrazida amida) y el disolvente orgánico, origina la disal de bis(tiohidrazida amida) para precipitar de la solución. Por lo general, el antidisolvente orgánico puede estar seleccionado de entre un alcano C5-C10 (*por ejemplo*, pentano, éter de petróleo, hexano, heptano, octano, isooctano, o similares), cicloalcano C5-C10 (*por ejemplo*, ciclohexano, ciclopentano, o similares), un éster de alquilo C3-C10 (*por ejemplo*, acetato de etilo, acetato de propilo, butirato de metilo, o similares), un éter de alquilo C3-C10 (*por ejemplo*, metil etil éter, éter dietílico, metil propil éter, o similares), benceno, tolueno y xileno. Más por lo general, el antidisolvente orgánico puede estar seleccionado de entre éter dietílico, éter dipropílico (*por ejemplo*, propilo en forma de 1-propilo o 2-propilo), metil propil éter, etil propil éter, metil *terc*-butil éter, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, pentano, hexano, ciclohexano, heptano y éter de petróleo. En algunas realizaciones, el antidisolvente orgánico puede ser un alcano C5-C10 o cicloalcano C5-C10. En diversas realizaciones preferentes, el antidisolvente orgánico puede ser heptano; o, el antidisolvente orgánico puede ser éter dietílico o acetato de etilo. En diversas realizaciones preferentes, el antidisolvente orgánico puede ser metil *terc*-butil éter.

En diversas realizaciones, la bis(tio-hidrazida amida) neutra puede ser sustancialmente insoluble en el disolvente orgánico, formando de este modo una mezcla, de modo que combinando la base con la mezcla forma una solución de bis(tio-hidrazida amida). Por lo general, la solución de bis(tio-hidrazida amida) puede ser transparente. Generalmente, entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 2,5 moles de la bis(tio-hidrazida amida) neutra se combinan por cada litro de disolvente orgánico, o por lo general entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,5 moles de la bis(tio-hidrazida amida) neutra se combinan por cada litro de disolvente orgánico. Preferentemente, aproximadamente 1 mol de la bis(tio-hidrazida amida) neutra se combina por cada litro de disolvente orgánico.

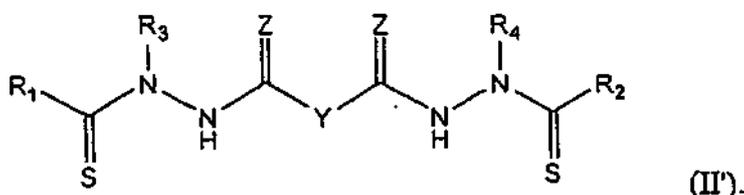
Como se usa en el presente documento, una "solución de bis(tio-hidrazida amida)," cuando se forma a partir del disolvente orgánico, la bis (tio-hidrazida amida) neutra, y la base, puede incluir una o más especies tales como la

bis(tio-hidrazida amida) neutra, la monosal de bis(tio-hidrazida amida), la disal de bis(tio-hidrazida amida), o similares.

5 En realizaciones preferentes, el disolvente orgánico es etanol. Preferentemente, la base es hidróxido sódico acuoso de aproximadamente 2 molar a aproximadamente 5 molar, o más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 molar.

10 En una realización preferente, el disolvente orgánico es acetona. Preferentemente, la base es etóxido sódico etanólico aproximadamente de 2 molar a aproximadamente 5 molar, o más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 molar.

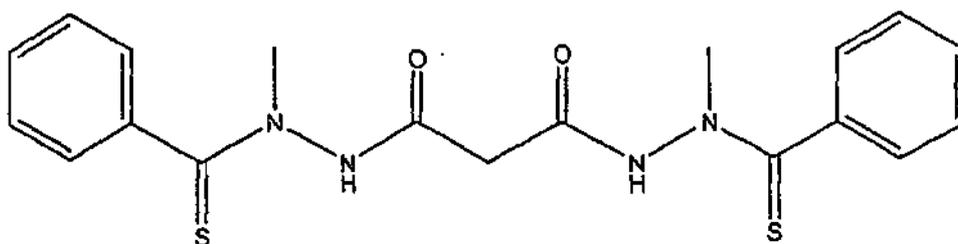
15 Las disales de bis(tio-hidrazida amida) preparadas mediante la presente invención son las disales que se desvelan en el presente documento, que incluyen las presentadas mediante las Fórmulas Estructurales (II) y (III). Las bis(tio-hidrazida amidas) neutras usadas en el método que se desvela para preparar las disales representadas mediante la Fórmula Estructural (II) se pueden representar mediante la siguiente la Fórmula Estructural (II'), en la que las variables tienen los mismos valores y valores preferentes que en la Fórmula Estructural (II).



20 Por lo tanto, tal como se usa en el presente documento, una bis(tio-hidrazida amida) neutra tiene al menos dos hidrógenos (por ejemplo, los hidrógenos unidos a los átomos de nitrógeno en la Fórmula Estructural (II')) que pueden reaccionar con las bases que se describen en el presente documento para formar una disal.

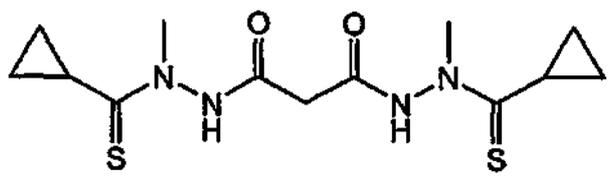
25 En la Fórmula Estructural (II), M⁺ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable. M²⁺ es un catión divalente farmacéuticamente aceptable tal como se ha descrito anteriormente.

En diversas realizaciones preferentes, el disolvente orgánico puede ser acetona; la base puede ser etóxido sódico etanólico; el disolvente orgánico puede ser etanol; la base puede ser hidróxido sódico acuoso; el antidisolvente puede ser heptano; la bis(tio-hidrazida amida) neutra puede ser:

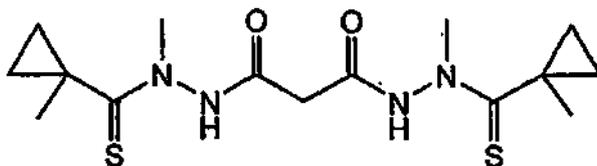


30

En el presente documento también se describe que la bis (tiohidrazida amida) neutra puede ser:



35 o



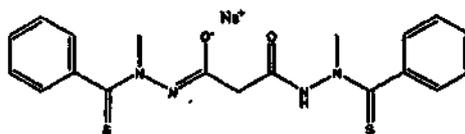
La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes de ninguna manera.

5

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato sódico: Compuesto (3)

10



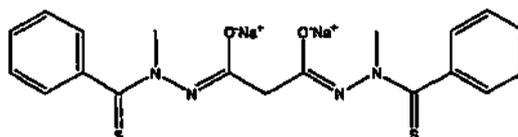
A una solución transparente agitada de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (2 g) en THF (25 ml) se añadió amida sódica (0,2 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con THF y éter. Los sólidos resultantes se secaron al vacío (0,1 mm Hg (0,01 kPa)) durante 12 horas. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro que pesaba 1,53 g.

15

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,2-2,7 (m, 2H), 3,1-3,7 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10 H). Anal. Elem. Calcd. para C₁₉H₁₉N₄NaO₂S₂•0,55 H₂O: C 52,75 %, H 4,66 %, N 12,98 %; encontrado: C 52,42 %, H 4,41 %, N 13,07 %.

20

Ejemplo 2. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato disódico: Compuesto (1)



25

Método A: A una solución transparente agitada de NaOH (0,358 g, 8,95 mmol) en H₂O (10 ml) se añadió N-Malonil-bis (N'-tiobenzoil- N'-metil hidrazida) (1,79 g, 4,48 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró, a continuación el filtrado se enfrió con un baño de hielo seco/PrOH seguido de liofilización para obtener el Compuesto 1 en forma de un sólido.

30

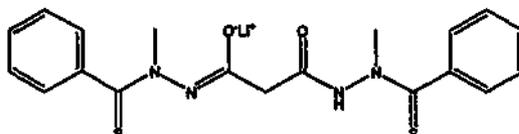
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,15 (s, 2H), 3,45 (s, 6H), 7,0-7,2 (m, 6 H), 7,2-7,4 (m, 4H). Anal. Elem. Calcd para C₁₉H₁₈N₄Na₂O₂S₂•0,7 H₂O (457,22): C 49,91; H 4,29; N 12,26; encontrado: C 49,95; H 4,17; N 12,05.

35

Método B: A una solución agitada de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (0,92 g) en THF (15 ml) se añadió una solución de NaOH (0,184 g) en MeOH (15 ml). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró y precipitó con éter para producir 1 g de un polvo de color naranja claro después de la filtración. Los datos físicos para el precipitado fueron de acuerdo con el obtenido a partir del Método A.

40

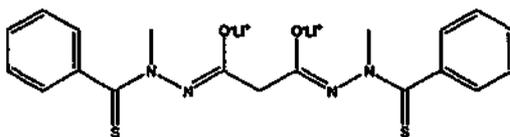
Ejemplo de Referencia 3. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de litio: Compuesto (4)



A una solución de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil- N'-metil hidrazida) (8 g, 20 mmol) en THF (90 ml) se añadió diisopropilamida de litio (LDA) (20 mmol, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió, se lavó con EtOAc y se secó para dar una mono sal de litio de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil- N'-metil hidrazida) (6,5 g).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), 7,71-7,32 (m, 10H), 3,72-2,73 (m, 9H).

Ejemplo 4. 2-(N'-Metil-N-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dilitio: Compuesto (5)



10 El compuesto 5 se preparó de acuerdo con el Método que se describe en el Ejemplo 3 excepto en que se usaron 2 equivalentes de LDA en lugar de un equivalente.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,61-7,12 (m, 10H), 3,82-2,29 (m, 8H).

Referencia 5. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-Ejemplo 5. Etanolamina; 2-(N'-metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de etanolamina: Compuesto (6)

20 El compuesto de monoetanolamina se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3 usando un equivalente de etanolamina en lugar de LDA.

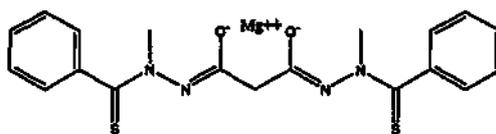
RMN ¹H 4783 (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,72-7,33 (m, 10H), 3,80-2,63 (m, 13H).

25 Ejemplo 6. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dietanolamina: Compuesto (7)

El compuesto de dietanolamina se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 3 usando dos equivalentes de etanolamina en lugar de un equivalente de LDA.

30 RMN ¹H 4783 (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,69-7,31 (m, 10H), 3,78-2,64 (m, 16H).

Ejemplo 7. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de magnesio: Compuesto (8)



35 El pH de una suspensión de MgO (440 mg, 1,1 mmol, 15 ml) en agua se ajustó a 2-3 para formar una solución transparente. A esta solución se añadió 2-(N'-metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dilitio (1 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. El precipitado que se formó se recogió y se lavó con agua y después se secó para dar la sal de magnesio (2,1 g).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,68-7,32 (m, 10H), 3,98-2,49 (m, 8H).

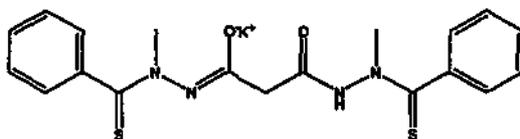
Ejemplo 8. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato cálcico: Compuesto (9)

45 El compuesto de calcio se preparó una forma similar a la del Ejemplo 7 usando Ca(OH)₂ en lugar de MgO.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,67-7,34 (m, 10H), 3,91-2,55 (m, 8H).

50

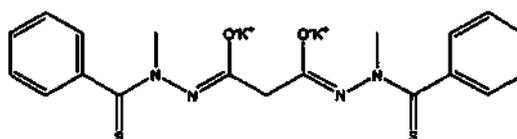
Ejemplo de Referencia 9. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de monopotasio: Compuesto (10)



5 N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada), 5,006 g (12,5 mmol) se suspendió en 70 ml de etanol absoluto. En de esta suspensión se añadió con agitación 12,4 ml (1 equivalente) de una solución de hidróxido potásico 1,008 N en metanol. La solución resultante se filtró a través de un acrodisco de vidrio (Gelman) y se concentró a aproximadamente 5 ml. En esta solución concentrada, se añadieron 5 ml de acetato de etilo, seguido de
10 éter anhidro hasta que la solución resultante se volvió turbia. Esta solución se dejó en cristalización durante una noche. Un precipitado endurecido se separó con una espátula, se filtró, se lavó dos veces con éter anhidro y se secó al vacío a 50 °C para producir una sal monopotásica en forma de sólidos de color amarillo pálido (4,05 g, 70 %).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) (una mezcla de tautómeros): δ (ppm): 7,4-7,25, 7,22 (m, 10H), 3,60, 3,45 y 3,19 (singletes, 6H), 2,78, 2,39 y 1,96 (singletes, 3H). IR (KBr): 1686 s, 1572, 1478 cm⁻¹. Anal. Calcd para C₁₉H₁₉K₂N₄O₂S₂ + H₂O: C, 49,98; H, 4,64; K, 8,56; N, 12,27, Encontrado: C, 49,99; H, 4,51; K, 8,67; N, 11,91.

Ejemplo 10. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato dipotásico: Compuesto (2)



25 Método A: N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada, 5,006 g, 12,5 mmol) se trató con 24,95 ml (2 equivalente) de solución de hidróxido potásico 1,002 N en agua (solución convencional volumétrica, Aldrich). Todo el material, excepto unas pocas partículas disueltas, y 6 ml de agua Milli-Q se añadió para proporcionar una solución con algunas pequeñas partículas remanentes. La solución se filtró a continuación a través de un acrodisco de vidrio (Gelman), el filtro se aclaró con 2 ml de agua Milli-Q y la solución combinada se diluyó a 50 ml con agua Milli-Q y se liofilizó para producir un Compuesto del título en forma de espumas de color amarillo (6,17 g).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm): 7,34-7,31 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 6H), 3,51 (m, 6H), 2,11 (s, 2H). IR (KBr): 1561, cm⁻¹. Anal. Calcd para C₁₉H₁₈K₂N₄O₂S₂ + H₂O: C, 46,13; H, 4,07; K, 15,81; N, 11,33. Encontrado: C, 46,08; H, 4,21; K, 16,05; N, 11,32.

35 Método B: Como alternativa, N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada, 5,006 g, 12,5 mmol) se disolvió en THF anhidro (62 ml). En esta solución, se añadieron 25,1 ml (2 equivalentes) de solución de hidróxido potásico 1,008 N en metanol (solución convencional volumétrica, Aldrich). A partir de la solución resultante, se retiró el disolvente a presión reducida para dejar aproximadamente 5 ml de un residuo oleoso, que se trituró con éter anhidro hasta que se obtuvo un sólido de color amarillo pálido. El sólido se filtró, se lavó dos veces con éter anhidro y se secó al vacío a 50 °C, para producir la sal dipotásica en forma de un polvo (4,3 g, 73 %). Los datos de RMN eran idénticos a los obtenidos anteriormente en el Método A.

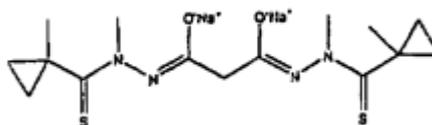
40 Ejemplo 11. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiobenzoil-hidrazono)-etanolato de colina: Compuesto (11)

45 En una solución agitada de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (2 g, 5 mmol) en 65 ml de THF anhidro se añadió gota a gota 1,32 ml de una solución de hidróxido de colina (solución al 45 % en MeOH) en 10 ml de THF anhidro. Al principio, se formó una solución transparente, seguido de precipitación de un sólido fino. La solución se dejó durante 1 hora para que la precipitación se completara. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con éter:THF (2:1, v/v), a continuación una vez con éter anhidro y se secó al vacío se secó al vacío a 50 °C para obtener la sal del título en forma de un polvo amarillo pálido (2,14 g, 85 %).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) (una mezcla de tautómeros): δ (ppm): 7,4-7,35, 7,24-7,19 (m, 10H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,60, 3,45 y 3,19 (singletes, 6H), 3,10 (m, 9H), 2,64, 2,32 y 2,06 (singletes, 3H). IR (KBr): 1686 s, 1586 s, 1482 s cm⁻¹.

55

Ejemplo de Referencia 12. 2-(N'-Metil-N'-tio-1-metilciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-metilciclopropil-hidrazono)-etanolato disódico: Compuesto (12)

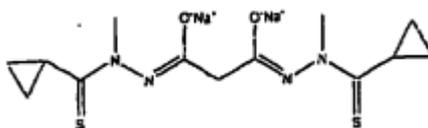


5 En una solución transparente agitada de NaOH (24,7 mg, 0,62 mmol) en H₂O (5 ml) se añadió N-Malonil-bis(N'-tio-1-metilciclopropil- N'-metil hidrazida) (110 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró, a continuación el filtrado se enfrió con un baño de hielo seco/PrOH seguido de liofilización para obtener el Compuesto (12) en forma de un sólido.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,38 (t, 4H, J = 5), 0,83 (t, 4H, J = 5), 1,18 (s, 6 H), 2,62 (s, 2H), 3,38 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia 13. 2-(N'-Metil-N'-tiorciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metiltiorciclopropil-hidrazono)-etanolato disódico: Compuesto (13)

15

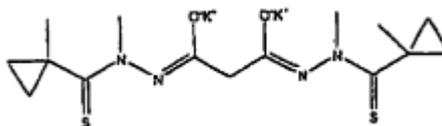


El compuesto disódico se preparó mediante un método similar al usado para el ejemplo 12.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,45 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 2,61 (s, 2 H), 2,70 (m, 1H), 3,41 (s, 6H).

Ejemplo de Referencia 14. 2-(N'-Metil-N'-tio-1-metilciclopropilhidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-metilciclopropil-hidrazono)-etanolato dipotásico: Compuesto (14)

25



El compuesto dipotásico se preparó mediante un método similar al usado para el Ejemplo 12 excepto en que se usó KOH en lugar de NaOH.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,39 (m, 4H), 0,82 (m, 4H), 1,18 (s, 6 H), 2,60 (s, 2H), 3,38 (s, 6H).

Ejemplo 15. Disales de Bis (Tio-Hidrazida Amida) Tienen Solubilidad Significativamente Mayor Que Las Formas Correspondientes De Monosales Y Neutras

35

Un compuesto se pesó y se añadió agua al compuesto de modo que la concentración resultante del compuesto fue de aproximadamente 100 mg/ml. La mezcla se agitó a continuación y se sonicó (aproximadamente 5-10 min a aproximadamente 50 °C). Si las cantidades añadidas del compuesto estuvieran totalmente solubilizadas, se añadían más cantidades del compuesto a la solución y la mezcla se agitó bien y se sonicó hasta que se consiguió una suspensión. La suspensión se filtró a continuación a través de un filtro de 0,2 μm. La solución filtrada se diluyó con DMSO. Después, la mezcla se analizó por HPLC para determinar la concentración del compuesto.

40

El sistema de HPLC consistía en el Modelo HP 1100 (Agilent, Wilmington, DE) equipado con una bomba cuaternaria del modelo 1100, un automuestreador del modelo 1100, un Detector de Diodo en Serie de un modelo 1100 para detección UV a 280 nm. El análisis por HPLC se llevó a cabo usando una fase de gradiente móvil que consiste en acetonitrilo-agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %. Las fases móviles se desgasificaron y se filtraron a través de un aparato para filtración de disolvente y se bombeó a una velocidad constante de 1,0 ml/min. La separación se hizo en una columna analítica MS C18 de XTerra, 4,6 mm de d. i. x 150 mm, (Waters Corp., Milford, MA, USA) equipada con un filtro de precolumna (MS C18 de XTerra, 3,9 mm x 20 mm). La columna se mantuvo a 40 °C. La adquisición de datos y los ajustes del instrumento se controlaron usando el software Chemstation de HP (versión 8.03).

50

Los datos de solubilidad para cada compuesto sometido ensayo se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de Solubilidad

Muestras	Sales	Compuesto	Solubilidad en agua (mg/ml)
A	-	Forma Neutra del Compuesto	< 0,1
B	2 Na ⁺	1	> 1000
C	Li ⁺	4	53,5
D	2 Li ⁺	5	626,0 (> 500)
E	Na ⁺	3	52,8
F	2 K ⁺	2	> 1000
G	K ⁺	10	41,2
H	Ca ²⁺	9	18,9
I	HEA ⁺	6	51,5
J	2 HEA ⁺	7	231,1 (> 200)
K	Mg ²⁺	8	43,5
L	Colina ⁺	11	264,0 (> 200)
M	2 Na ⁺	12	> 1000
N	2 Na ⁺	13	> 1000
O	2 K ⁺	14	> 1000

Tal como se puede observar en la Tabla 1, las disales de bis(tio-hidrazida amida), por ejemplo, los Compuestos 1, 2, 5, 7, 12, 13 y 14, tienen solubilidad en agua significativamente mayor que la de los correspondientes compuestos neutros o de monosal. En particular, los Compuestos 1 y 2 mostraron solubilidad en agua significativamente mayor que la de la correspondiente forma neutra. De forma análoga, los compuestos de disales, los Compuestos 1, 2, 5 y 7, mostraron solubilidad en agua mucho mayor que los correspondientes compuestos de monosal, los Compuestos 3, 4, 6 y 10.

Ejemplo 16. Disales de Bis (Tio-Hidrazida Amida) Tienen Biodisponibilidad Significativamente Mayor Que Las Formas Correspondientes De Monosales Y Neutras

A) Procedimiento para estudio farmacocinético en perros

Perros beagle macho se aclimataron durante al menos una semana antes de su uso, se alimentaron con comida de laboratorio y agua a voluntad y se alojaron en habitaciones con temperatura y humedad controladas. Los compuestos se prepararon en forma de una solución para inyección intravenosa o una cápsula para administración oral. Se usaron tres perros para el estudio. Los compuestos se inyectaron por vía intravenosa mediante la vena cefálica o mediante sonda oral. La dosis se ajustó basándose en el peso corporal del animal. Se recogieron muestras de sangre a intervalos de 5, 10 y 30 min y 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h (ejemplo) después de la administración del compuesto y se prepararon muestras de plasma después de la centrifugación (5000 rpm, 8 min) de muestras de sangre entera. Se midió el compuesto en plasma mediante una cromatografía líquida con espectrofotómetro de masas en tándem (LC/MS/MS), después se extrajeron 50 µl de estas muestras por precipitación de proteínas con acetonitrilo. La concentración del compuesto se determinó mediante la curva convencional (concentración frente a área del pico) preparada con el mismo procedimiento de extracción de plasma controlado. El área bajo la curva (AUC) se calculó usando el método trapezoidal modificado. La porción del AUC a partir de la última concentración de plasma mensurable hasta el infinito se estimó por C/k, en la que k se expresó d mediante la última regresión cuadrada de los puntos temporales de concentración log-lineal y C representa la última concentración en plasma mensurable. La biodisponibilidad se calculó por AUCpo/ AUCiv.

B) Método Bioanalítico de los Compuestos (1) y (3) en plasma por LC/MS/MS

Los compuestos (1) y (3) y su patrón interno se extrajeron a partir de plasma heparinizado por precipitación de proteínas con acetonitrilo. La cromatografía se consiguió con una columna XTerra (Waters, tamaño de partícula: 5 µm; 100 mm x 3,0 mm de d. i.) usando una mezcla de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. El análisis se realizó en un espectrómetro de masas en tándem Sciex API 365 con superficie de contacto de nebulización turbo iónica. Los iones

negativos se midieron usando el modo de control de la reacción múltiple (MRM) con m/z 399,0 \rightarrow 165,1. El tiempo de ejecución fue de 9 min por muestra y los Compuestos (1) y (3) se cuantificaron mediante una relación del área del pico usando representación de regresión lineal por mínimos cuadrados ponderados por $1/X^2$.

- 5 Los datos de biodisponibilidad para cada compuesto sometido ensayo se muestran a continuación en la Tabla 2. Tal como se puede observar en la Tabla 2, el compuestos de disal, Compuesto (1), mostró una biodisponibilidad mucho mayor que la correspondiente al compuesto neutro o compuesto de monosal, Compuesto (3).

Tabla 2. Datos de Biodisponibilidad

Muestras	Salas	Compuestos	Biodisponibilidad (%)
1	-	Forma Neutra del Compuesto (1)	4,8
2	2 Na ⁺	1	80
3	Na ⁺	3	35

10 Ejemplo 17. Método del Proceso para Preparar Sales Disódicas

I. Método General

- Aproximadamente 50 mmol de la forma neutra de un compuesto de la invención se suspenden en 50 ml de acetona. Aproximadamente 2,04 equivalentes de NaOH se disuelven en etanol para formar 38 ml de una solución al 21 %. La solución de NaOH se añade a la suspensión del compuesto. Este se mantiene la temperatura a aproximadamente 0 °C. La mezcla se agita durante aproximadamente 20 minutos para dar una solución transparente, a continuación se añaden aproximadamente 1,2 ml de agua. Se permite que la solución llegue a la temperatura ambiente y se añaden aproximadamente 400 ml de heptano. La solución se deja en agitación aproximadamente 12 horas y el precipitado resultante se recoge por filtración.

El precipitado se añade a aproximadamente 60 ml de acetona y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se recoge por filtración y se seca al vacío durante 1 hora aproximadamente 50 °C para producir la sal disódica pura del compuesto.

25 II. Preparación de 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato disódico: Compuesto (1)

- El compuesto (1) se preparó mediante el método general anterior. Los datos analíticos son como sigue a continuación:

RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 7,38-7,02 (m, 10H), 3,51 (s, 6H), 2,13 (s, 2H).

- Análisis Elemental Calculado para C₁₉H₂₀Na₂O₂S₂: C 49,34, H 4,36, N 12,11, S 13,87; encontrado C 49,28, H 4,18, N 11,91, S 13,63.

Ejemplos 18-20: Preparación de Solución de Bis(tio-hidrazida amida) Disódica

- Una muestra de una bis(tio-hidrazida amida) (Compuesto 1, 15 gramos) se combinó con 40 ml de etanol absoluto para formar una mezcla en forma de una suspensión. Se añadió hidróxido sódico acuoso (3,0 gramos NaOH en 3,0 ml de H₂O) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se enfrió sin superar 35 grados centígrados. El recipiente de adición de hidróxido sódico acuoso se aclaró con 1 ml de agua y 5 ml de etanol y los aclarados se añadieron a la mezcla. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 110 minutos. La solución de bis(tio-hidrazida amida) disódica de color amarillo resultante se separó en tres porciones iguales para los siguientes ejemplos.

Ejemplo 18: 63 % de Rendimiento de Sal Disódica de Bis(tio-hidrazida amida)

- Una porción de un tercio de la solución de bis(tio-hidrazida amida) disódica de color amarillo anterior se combinó con 17 ml de metil terc-butil éter y se agitó durante 60 minutos (la precipitación se produjo en menos de 30 minutos). La suspensión resultante se filtró, se lavó con 10 ml de una mezcla a 1:1 de acetato de etilo:metil terc-butil éter, seguido de 5 ml de acetato de etilo. El disolvente residual se retiró al vacío para dar 3,51 gramos (63 %) de la sal disódica del compuesto (1) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Un agente contaminante de color amarillo se hizo visible.

55

Ejemplo 19: 87 % de Rendimiento de Sal Disódica de Bis(tio-hidrazida amida) Pura

5 Una porción de un tercio de la solución de bis(tio-hidrazida amida) disódica de color amarillo anterior se combinó con 17 ml de metil terc-butil éter y se agitó durante 60 minutos (la precipitación se produjo en menos de 30 minutos). 17 ml adicionales de metil terc-butil éter se añadieron a la suspensión espesa resultante y se agitó durante un período adicional de 14 horas. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 10 ml de una mezcla a 1:1 de acetato de etilo:metil terc-butil éter, seguido de 10 ml de acetato de etilo. El disolvente residual se retiró al vacío para dar 4,84 gramos (87 %) de la sal disódica del compuesto (1) en forma de un sólido de color amarillo pálido. No se hizo visible ningún agente contaminante de color amarillo.

10

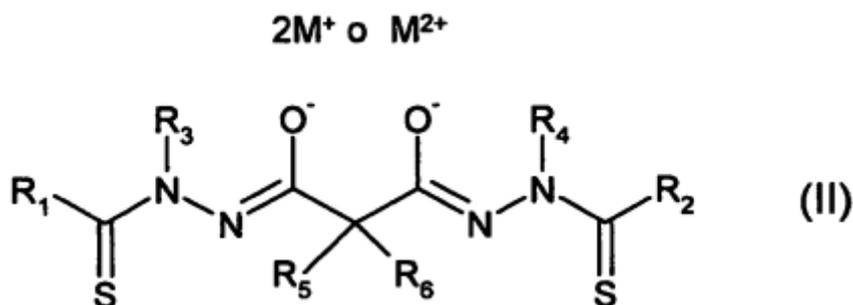
Ejemplo 20: 96 % de Rendimiento de Sal Disódica de Bis(tio-hidrazida amida) Pura

15 Una porción de un tercio de la solución de bis(tio-hidrazida amida) disódica de color amarillo anterior se combinó con 17 ml de metil terc-butil éter y se agitó durante 60 minutos (la precipitación se produjo en menos de 30 minutos). 34 ml adicionales de metil terc-butil éter se añadieron a la suspensión espesa resultante y se agitó durante un período adicional de 14 horas. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 10 ml de una mezcla a 1:1 de acetato de etilo:metil terc-butil éter, seguido de 10 ml de acetato de etilo. El disolvente residual se retiró al vacío para dar 5,35 gramos (96 %) de la sal disódica del compuesto (1) en forma de un sólido de color amarillo pálido. No se hizo visible ningún agente contaminante de color amarillo.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



5

en la que:

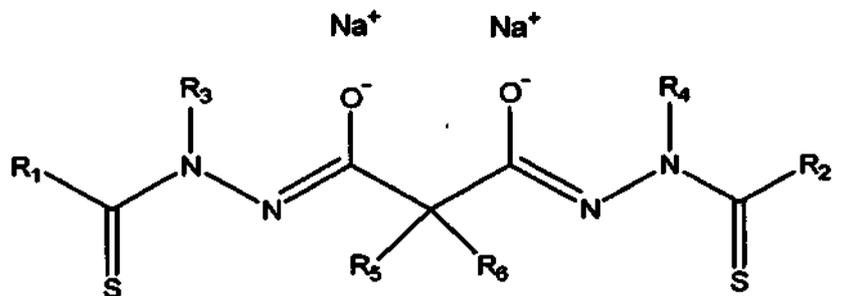
- 10 R_1 y R_2 son cada uno un grupo fenilo sustituido o sin sustituir, en la que los sustituyentes son alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, haloalquilo C1-C4, haloalcoxi C1-C4, fenilo, bencilo, piridilo, -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂ o -CN; R_3 y R_4 son cada uno metilo o etilo;
 R_5 es -H;
 R_6 es -H o metilo; y
 M^+ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable y M^{2+} es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el catión farmacéuticamente aceptable es Na⁺ o K⁺.

3. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural:

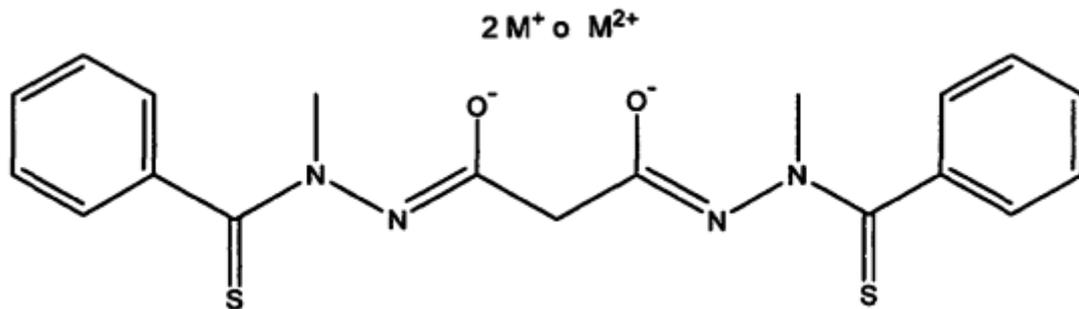
20



en la que:

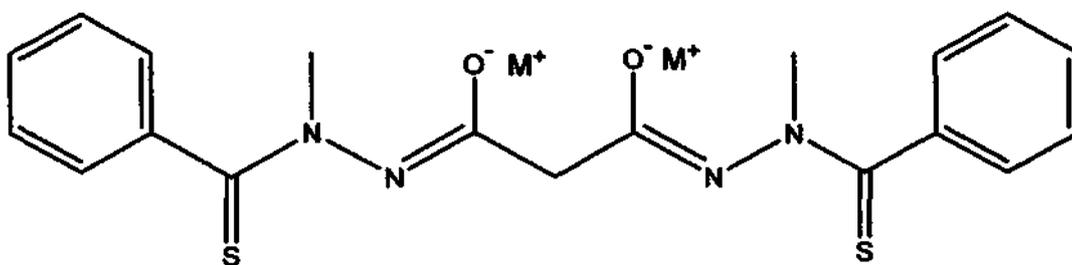
- 25 R_1 y R_2 son ambos fenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos fenilo; R_3 y R_4 son ambos etilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 4-metoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 4-cianofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
30 R_1 y R_2 son ambos 3-cianofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 3-fluorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 2-metoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 3-metoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 2,3-dimetoxifenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
35 R_1 y R_2 son ambos 2,5-difluorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H;
 R_1 y R_2 son ambos 2,5-diclorofenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H; o
 R_1 y R_2 son ambos 2,5-dimetilfenilo; R_3 y R_4 son ambos metilo; R_5 y R_6 son ambos -H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural:



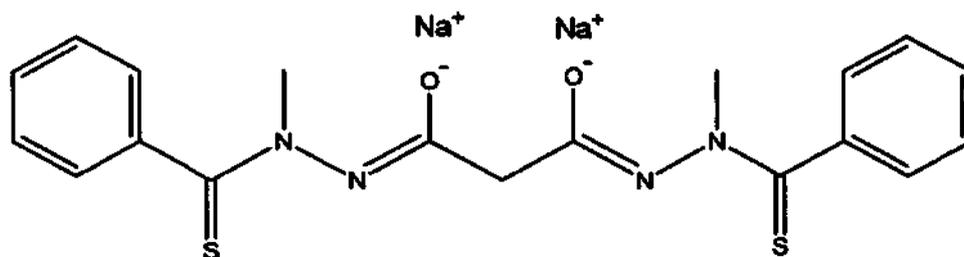
en la que M^+ es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable y M^{2+} es un catión divalente farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que M^+ es K^+ o Na^+ .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 representado por la siguiente fórmula estructural:



8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de una composición para tratar cáncer.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de cáncer.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer es un cáncer resistente a múltiples fármacos.

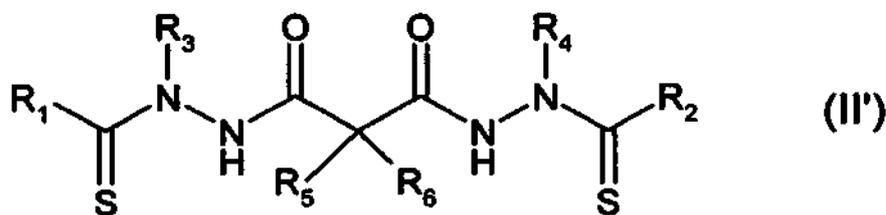
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto se coadministra con un agente anticáncer que estabiliza microtúbulos.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto se coadministra con paclitaxel o un análogo de paclitaxel.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer es un sarcoma o carcinoma humanos.

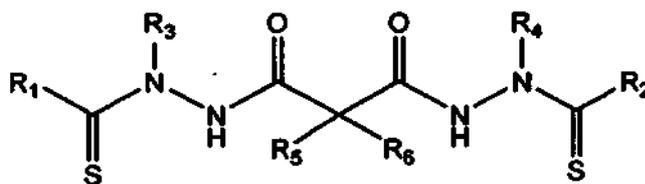
15. Uso, o compuesto para uso, de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el sarcoma o carcinoma humanos es fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovarios, 5 cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de los conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, 10 carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemia, policitemia vera, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o enfermedad de la cadena pesada.
- 15 16. Uso, o compuesto para uso, de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el sarcoma o carcinoma humanos es carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovarios, carcinoma de células renales, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma o leucemia.
- 20 17. Uso, o compuesto para uso, de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el sarcoma o carcinoma humanos es cáncer de ovarios, carcinoma de pulmón o leucemia.
- 25 18. Uso, o compuesto para uso, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que la leucemia es leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia mielocítica, leucemia mielógena, leucemia mielomonocítica o leucemia mieloide de tipo Naegeli.
- 25 19. Un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra representada por la Fórmula (II'):



- 35 en la que R₁ a R₆ son como se han definido en la reivindicación 1, un disolvente orgánico y una base para formar una solución de bis(tio-hidrazida amida); y combinar la solución y un antidisolvente orgánico, precipitando de este modo una disal de la bis(tio-hidrazida amida) a partir de la solución de bis(tio-hidrazida amida), en el que se usan al menos dos equivalentes molares de la base por cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra.
- 40 20. Un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 45 combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra de Fórmula (II'), tal como se define en la reivindicación 19, un disolvente orgánico y una base para formar una solución de bis(tio-hidrazida amida); y separar una disal de la bis(tio-hidrazida amida) a partir de la solución de bis(tio-hidrazida amida), en el que se usan al menos dos equivalentes molares de la base por cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra.
- 50 21. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que disolvente orgánico es miscible en agua.
- 50 22. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que disolvente orgánico está seleccionado de entre un alcohol alifático C1-C4, una cetona alifática C1-C4, un éter alifático C2-C4, un éter cicloalifático C2-C4, dioxano dimetil formamida, dimetilsulfóxido, N-metil pirrolidona, un glicol, un alquil glicol éter, dioxano y acetoneitrilo.
- 55 23. El método de la reivindicación 22, en el que el disolvente orgánico está seleccionado de entre metanol, etanol y acetona.
24. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que la base es una amina; un hidróxido de amonio; un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido C1-C6 de metal alcalino o una amida de metal alcalino.

25. El método de la reivindicación 24, en el que la base es hidróxido sódico, metóxido sódico o etóxido sódico.
26. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que la base es un hidruro de metal alcalino, un alquilo de metal alcalino o un arilo de metal alcalino.
- 5 27. El método de la reivindicación 26, en el que la base es hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, butillitio, butilsodio, butilpotasio, fenillitio, fenilsodio o fenilpotasio.
- 10 28. El método de la reivindicación 19, en el que el antidisolvente orgánico está seleccionado de entre un alcano C5-C10, cicloalcano C5-C10, un éster de alquilo C3-C10, un éter de alquilo C3-C10, benceno, tolueno y xileno.
29. El método de la reivindicación 28, en el que el antidisolvente orgánico es un alcano C5-C10 o cicloalcano C5-C10.
- 15 30. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que la bis(tio-hidrazida amida) neutra es sustancialmente insoluble en el disolvente orgánico.
31. El método de la reivindicación 30, en el que la bis(tio-hidrazida amida) neutra se combina primero con el disolvente orgánico para formar una mezcla y la base se añade a la mezcla para formar la solución de bis(tio-hidrazida amida).
- 20 32. El método de la reivindicación 30, en el que se combinan entre 0,25 y 2,5 moles de la bis(tio-hidrazida amida) neutra por cada litro de disolvente orgánico y se usan entre 2 y 5 equivalentes molares de la base.
- 25 33. El método de la reivindicación 32, en el que se combina 1 mol de la bis(tio-hidrazida amida) neutra por cada litro del disolvente orgánico.
34. El método de la reivindicación 33, en el que disolvente orgánico es etanol.
- 30 35. El método de la reivindicación 34, en el que la base es hidróxido sódico acuoso de 2 molar a 5 molar.
36. El método de la reivindicación 35, en el que el antidisolvente orgánico es éter dietílico o acetato de etilo.
37. El método de la reivindicación 33, en el que el disolvente orgánico es acetona.
- 35 38. El método de la reivindicación 37, en el que la base es etóxido sódico etanólico de 2 molar a 5 molar.
39. El método de la reivindicación 38, en el que el antidisolvente orgánico es heptano.
- 40 40. El método de la reivindicación 19 o de la reivindicación 20, en el que la bis(tio-hidrazida amida) neutra está representada por la siguiente Fórmula Estructural:



45 en la que:

- R₁ y R₂ son ambos fenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos fenilo; R₃ y R₄ son ambos etilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- 50 R₁ y R₂ son ambos 4-metoxifenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 4-cianofenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 2,5-dimetoxifenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 3-cianofenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 3-fluorofenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 2-metoxifenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ and R₆ son ambos -H;
- 55 R₁ y R₂ son ambos 3-metoxifenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 2,3-dimetoxifenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 2,5-difluorofenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H;
- R₁ y R₂ son ambos 2,5-diclorofenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H; o
- R₁ y R₂ son ambos 2,5-dimetilfenilo; R₃ y R₄ son ambos metilo; R₅ y R₆ son ambos -H.

41. Un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 5 combinar una bis(tio-hidrazida amida) neutra de Fórmula (II'), tal como se ha definido en la reivindicación 19, y un disolvente orgánico seleccionado de entre metanol, etanol, acetona y metil etil cetona para preparar una mezcla;
- añadir al menos dos equivalentes de una base seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico y etóxido potásico a la mezcla, formando de este modo una solución de bis (tio-hidrazida amida); y
- 10 combinar la solución y un antidisolvente orgánico seleccionado de entre pentano, hexano, ciclohexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etilo y éter dietílico para precipitar la disal de la bis(tio-hidrazida amida) a partir de la solución de bis(tio-hidrazida amida).

42. El método de la reivindicación 41, en el que el disolvente orgánico es acetona.

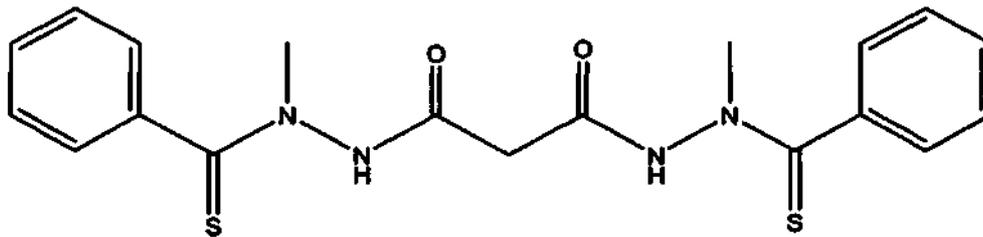
43. El método de la reivindicación 41, en el que la base es etóxido sódico etanólico.

44. El método de la reivindicación 41, en el que el disolvente orgánico es etanol.

45. El método de la reivindicación 41, en el que la base es hidróxido sódico acuoso.

46. El método de la reivindicación 41, en el que el antidisolvente es heptano.

47. El método de la reivindicación 40 o de la reivindicación 41, en el que la bis(tio-hidrazida amida) neutra es:



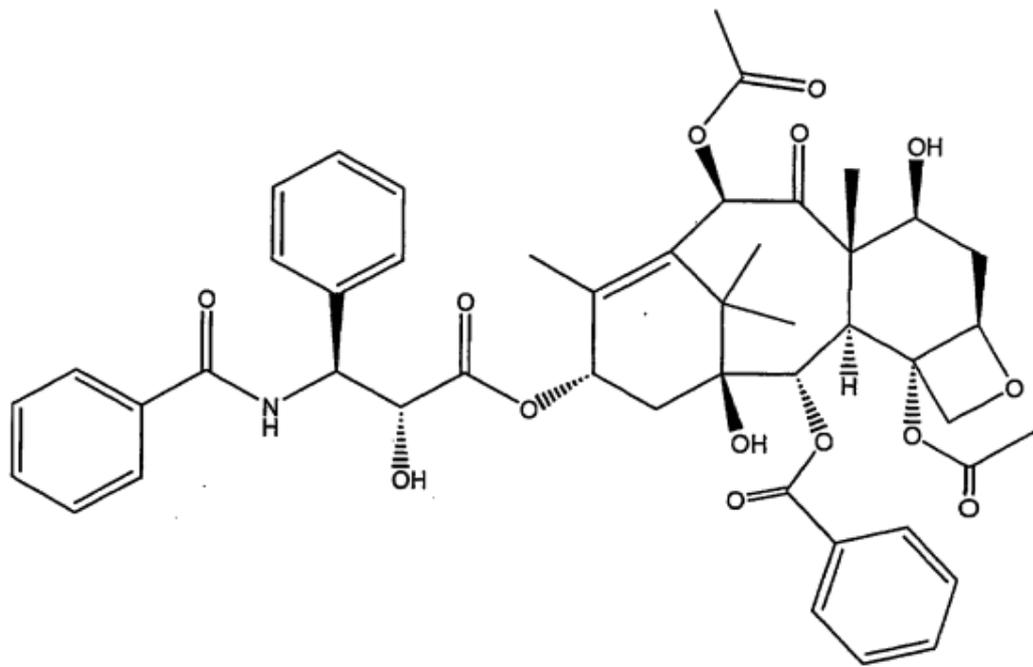


Fig. 1

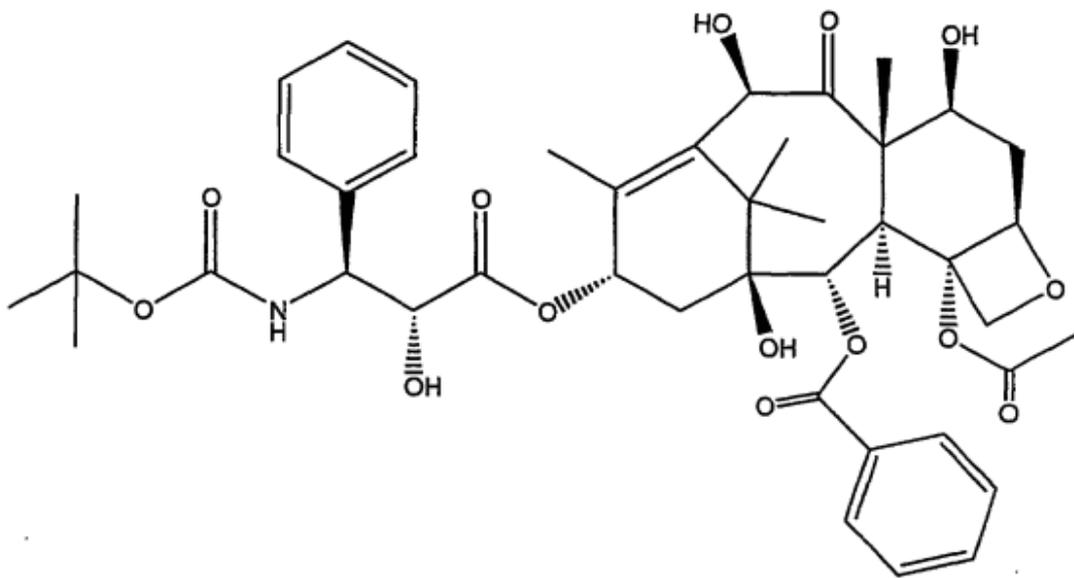


Fig. 2

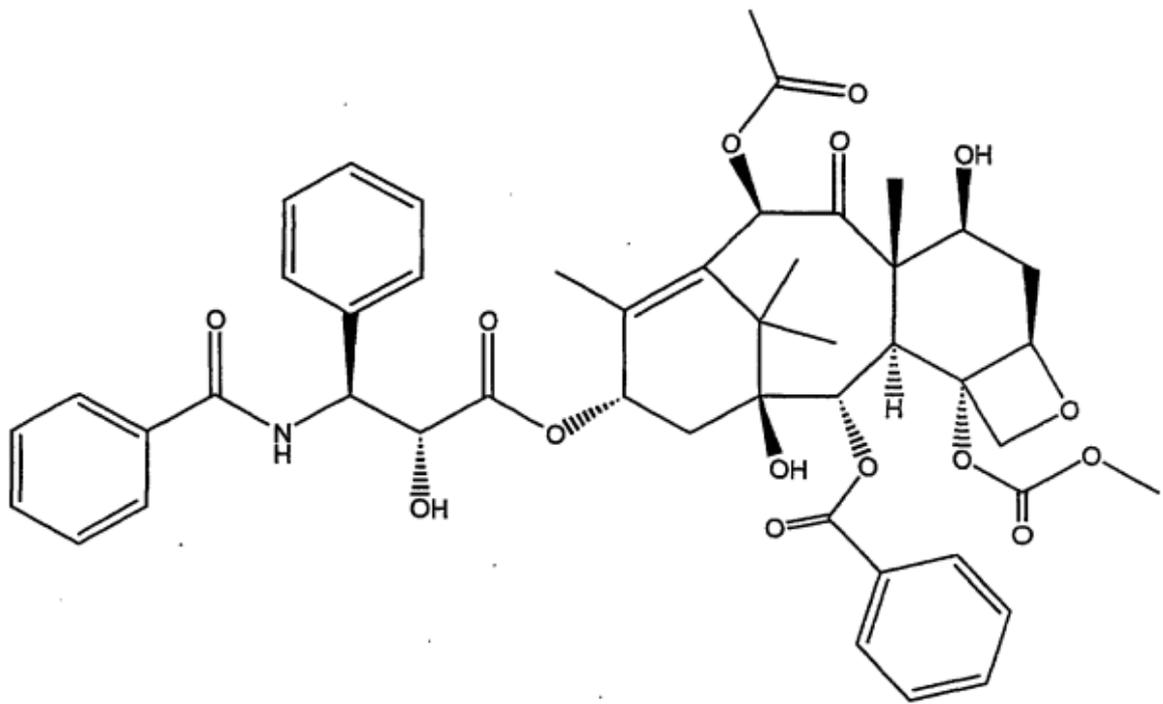


Fig. 3

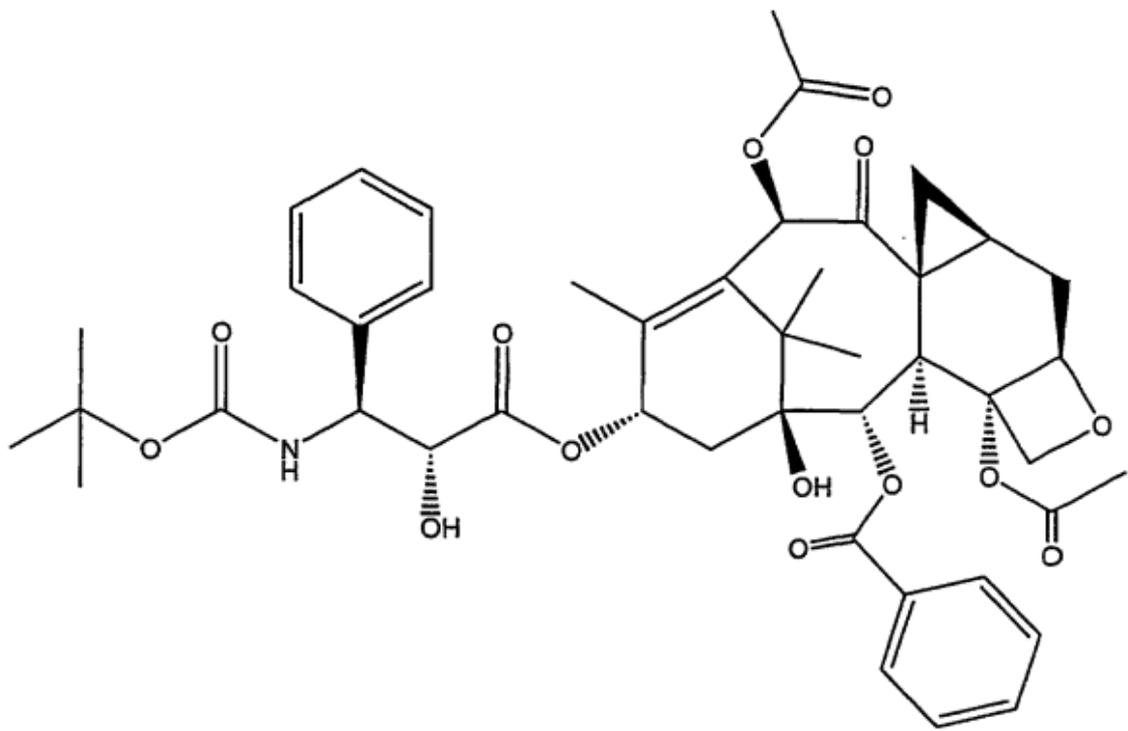


Fig. 4

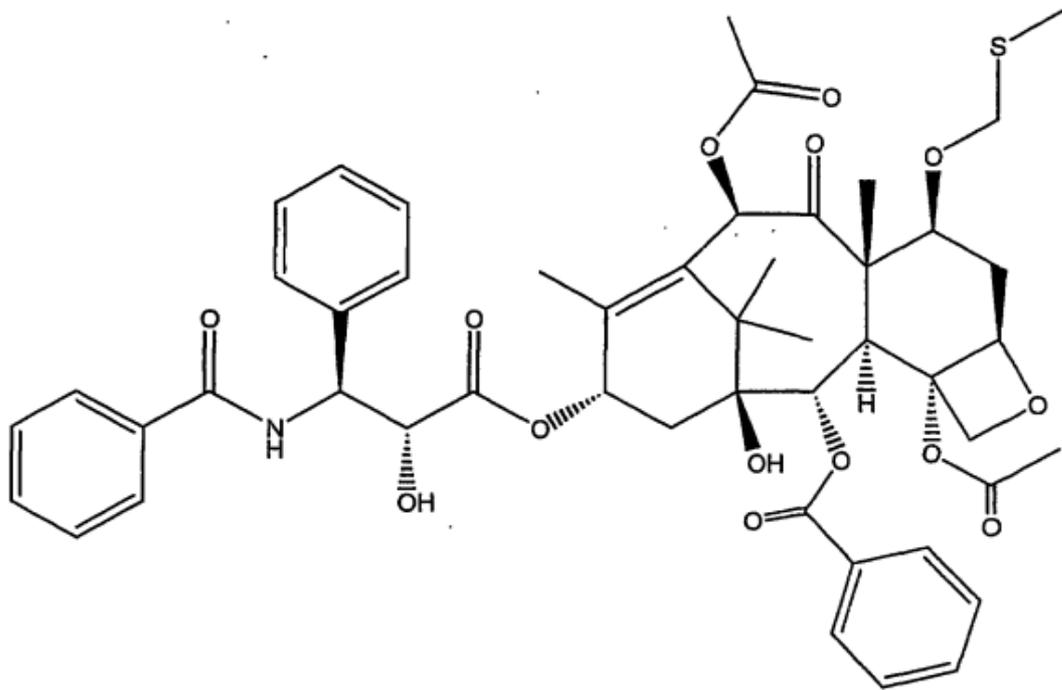


Fig. 5

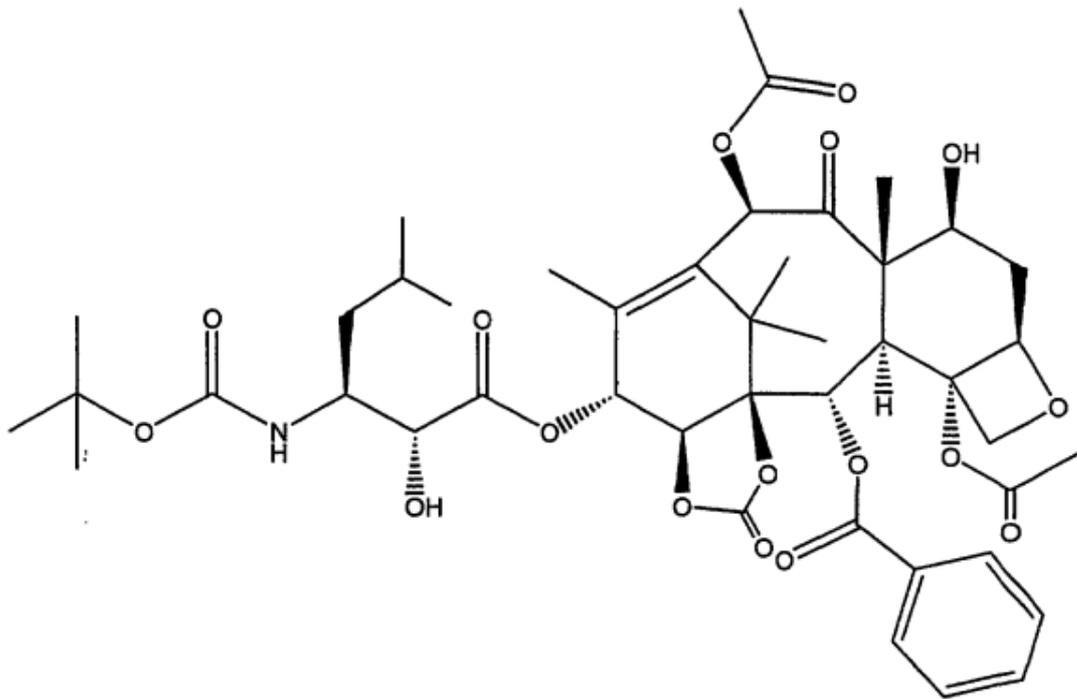


Fig. 6

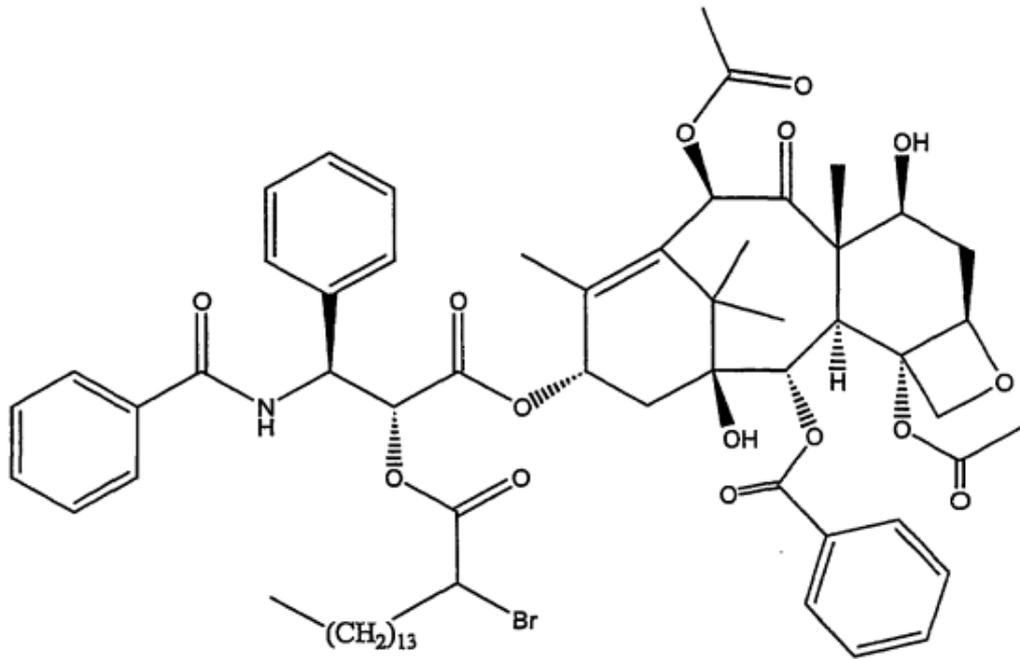


Fig. 7

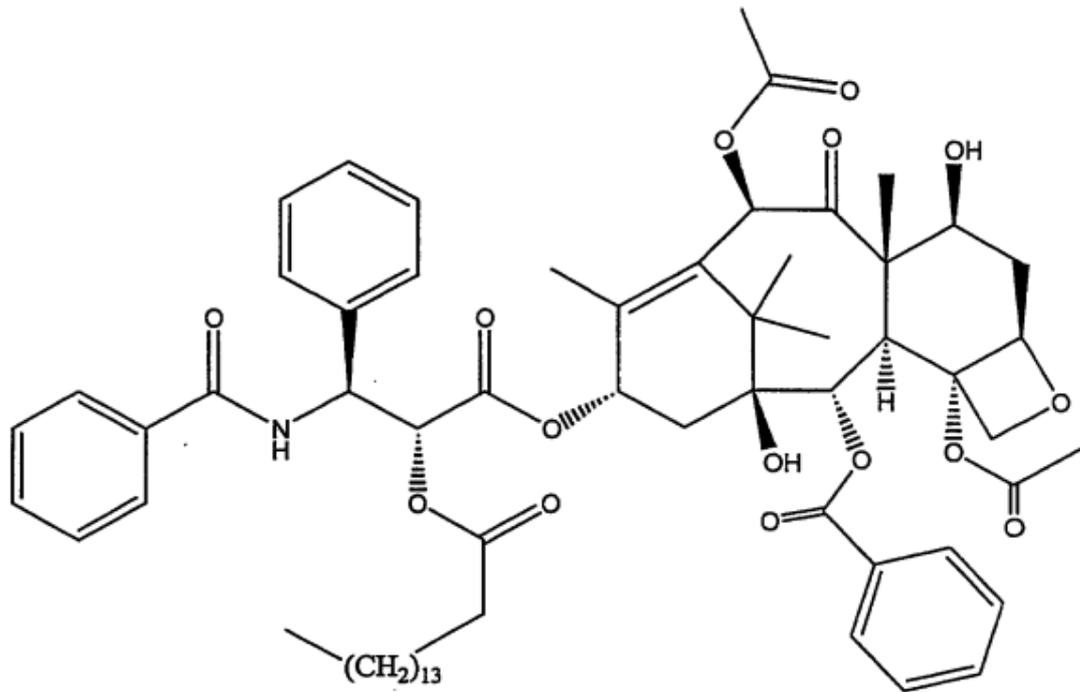


Fig. 8

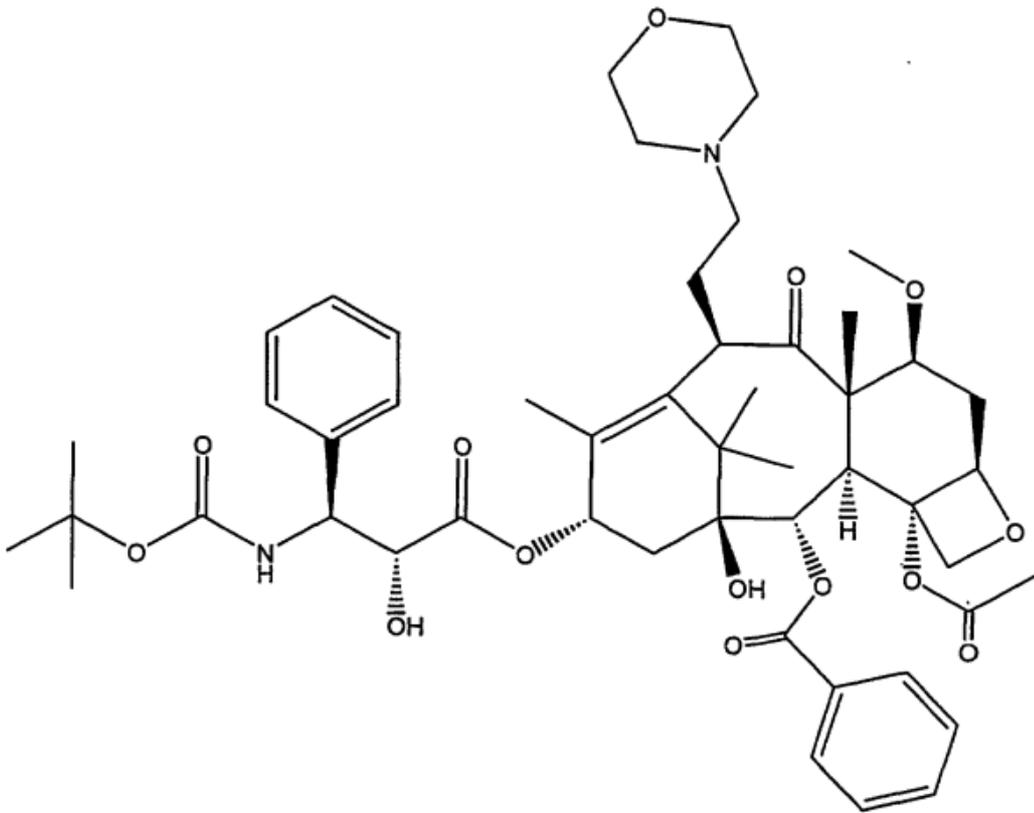


Fig. 9

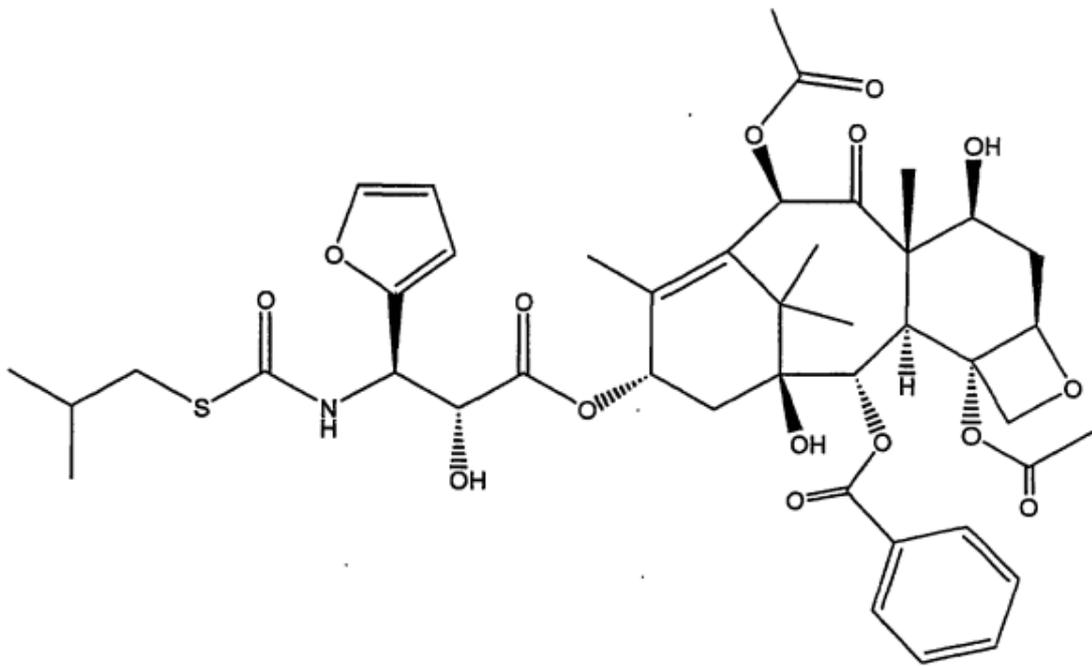


Fig. 10

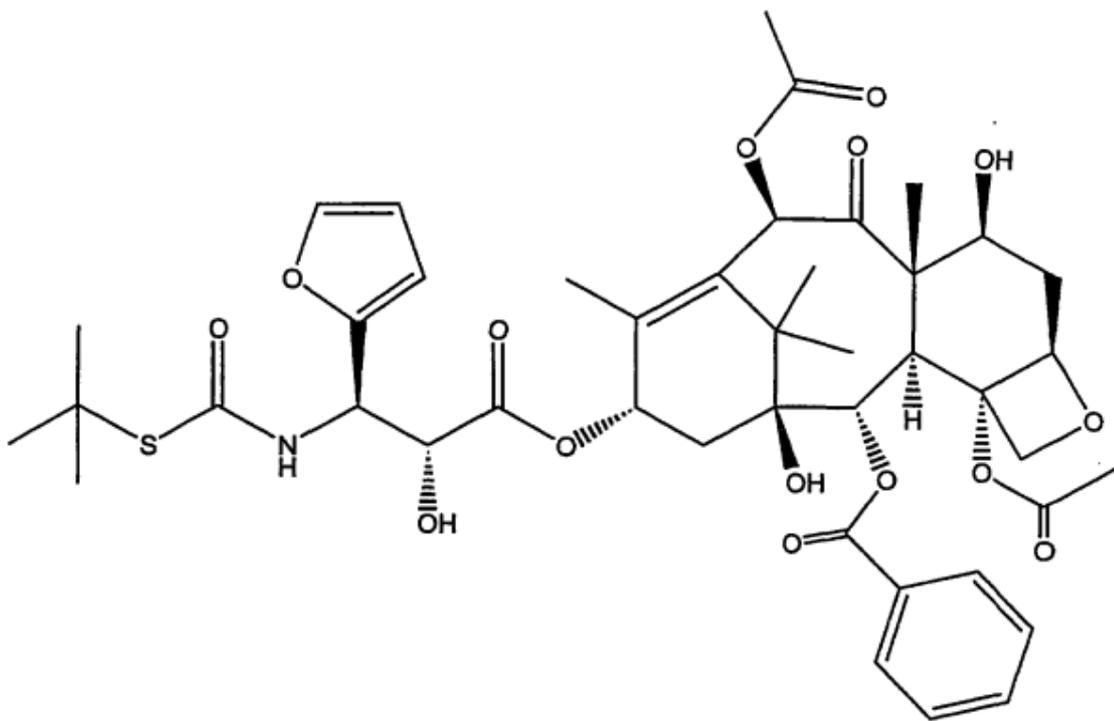


Fig. 11

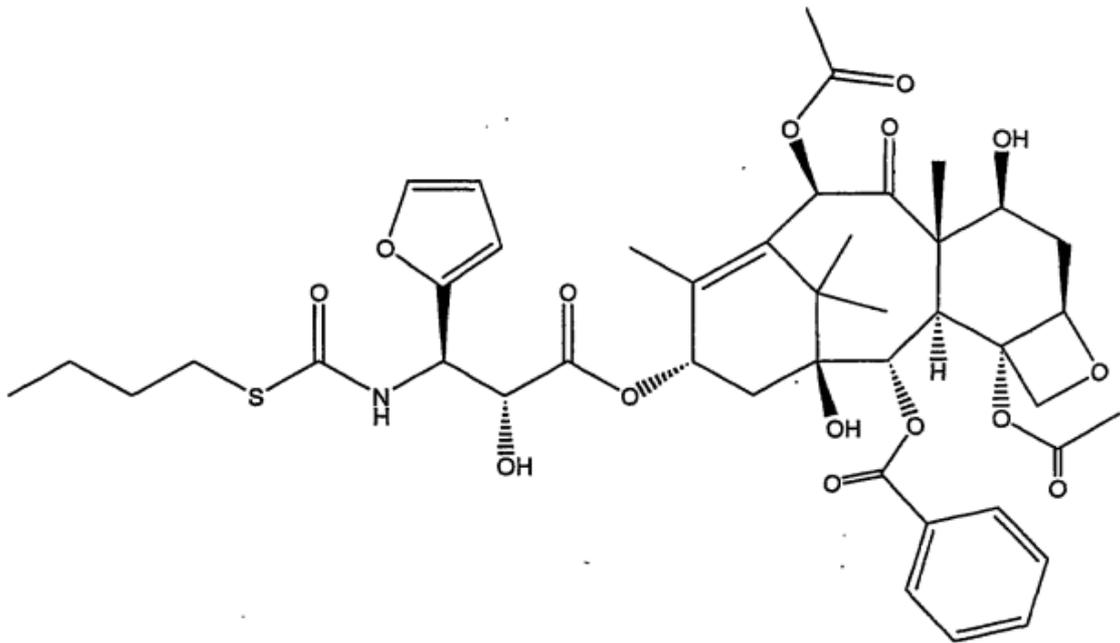


Fig. 12

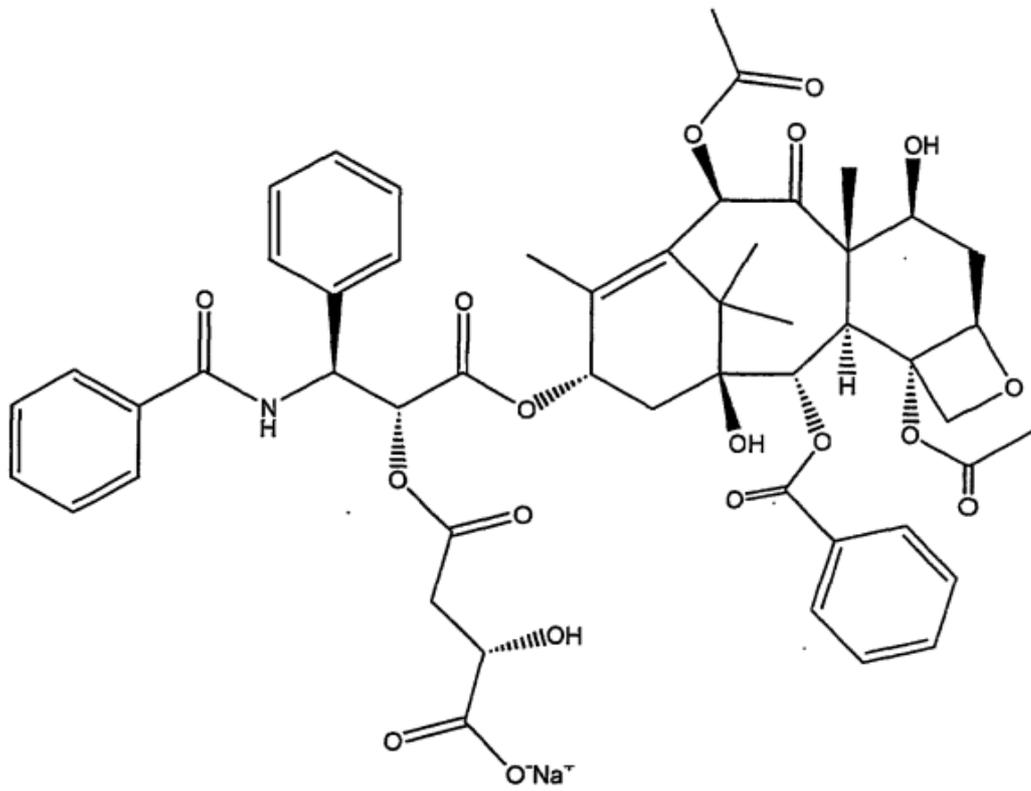


Fig. 13

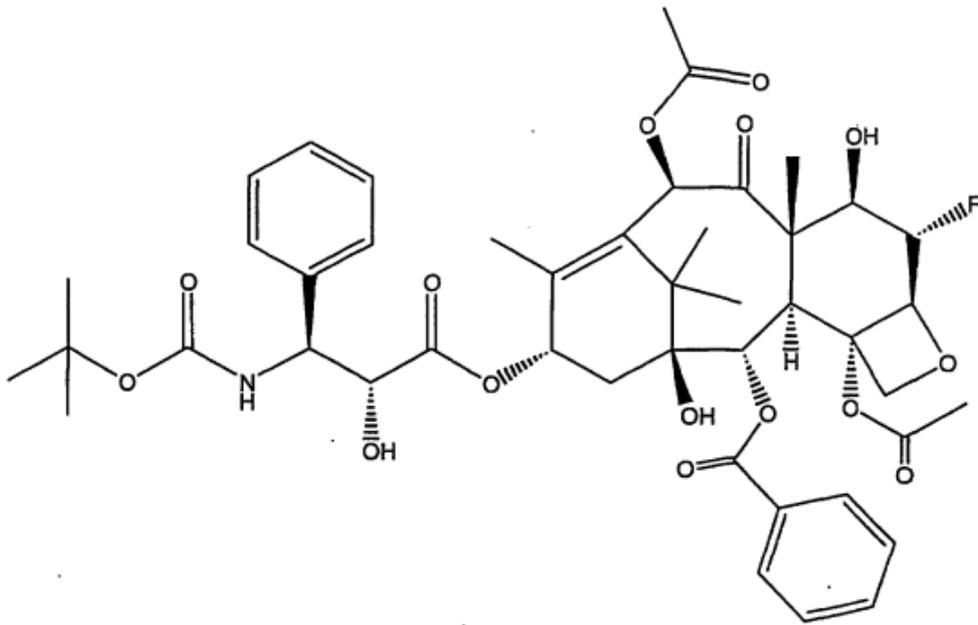


Fig. 14

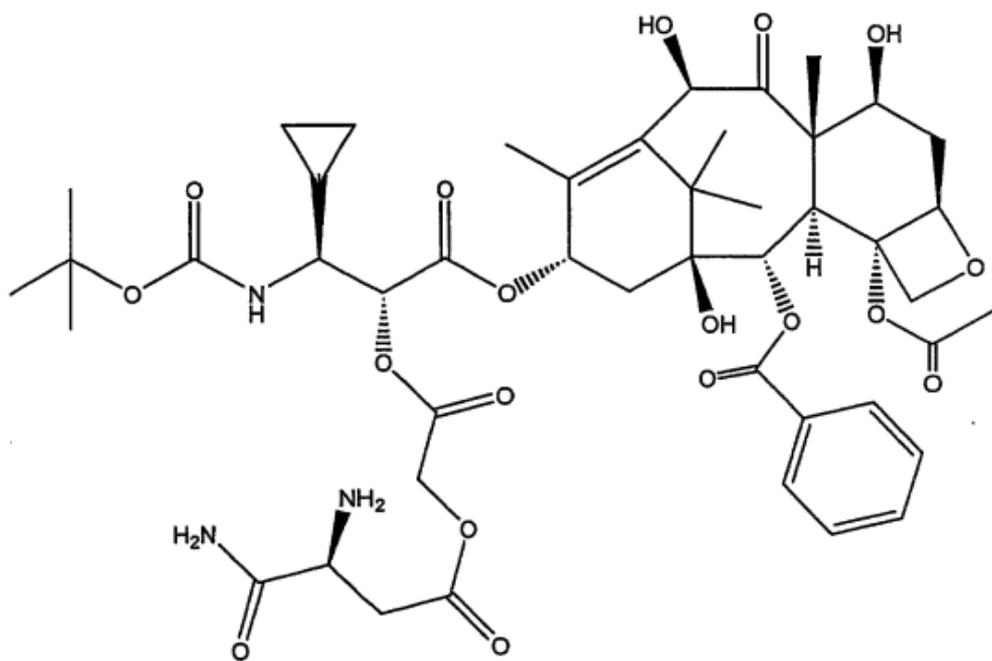


Fig. 15

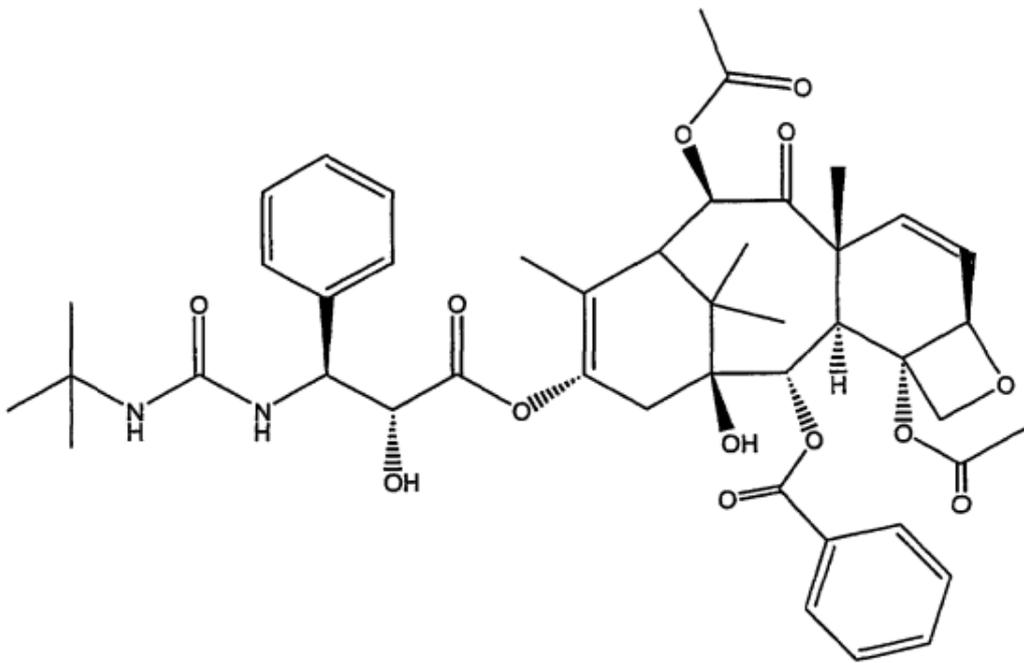


Fig. 16

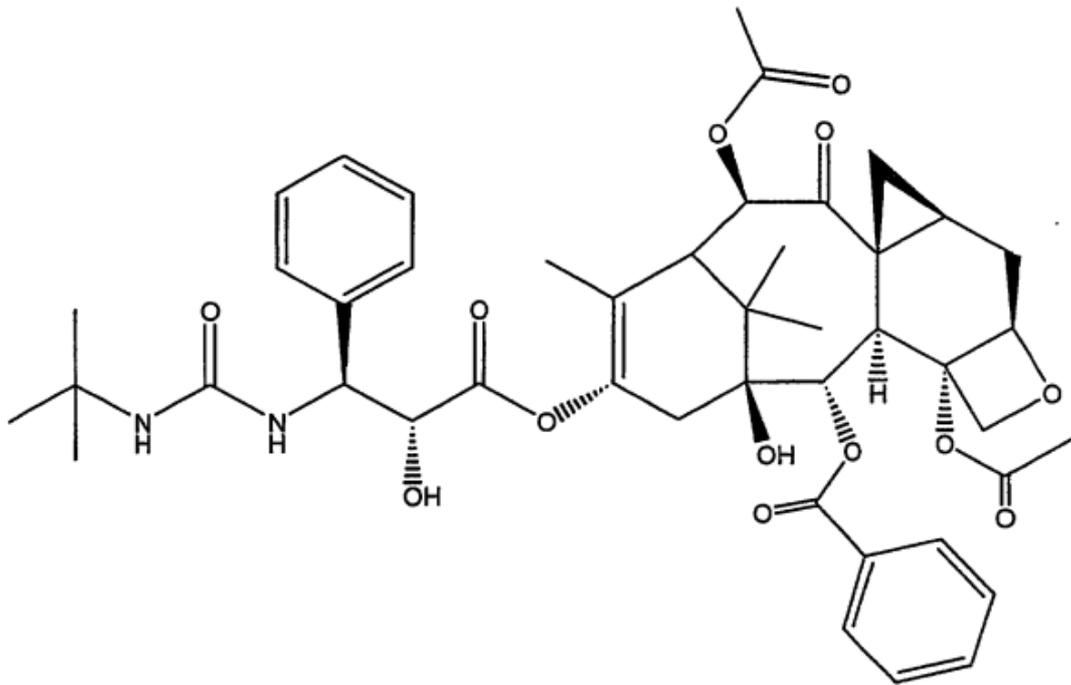


Fig. 17

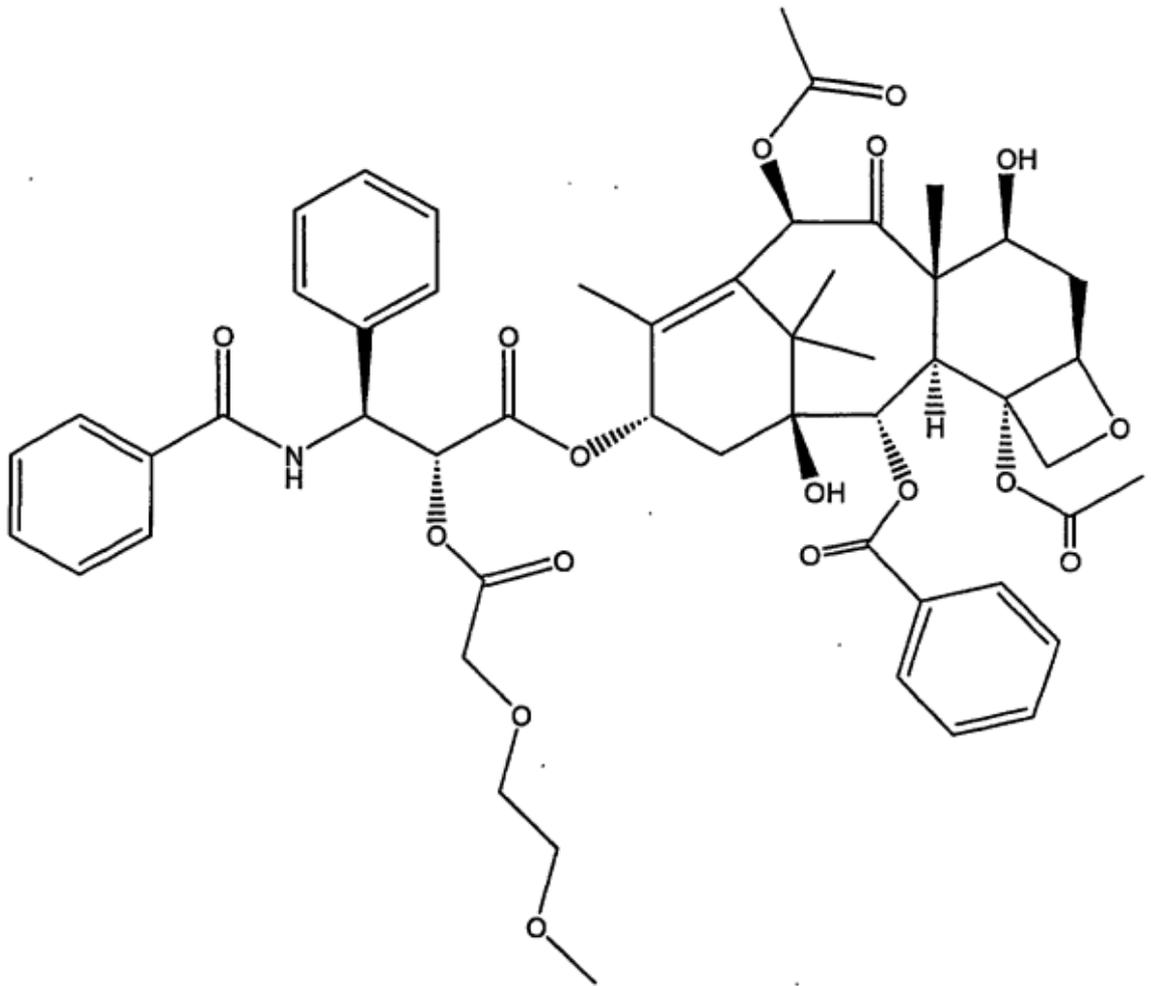


Fig. 18

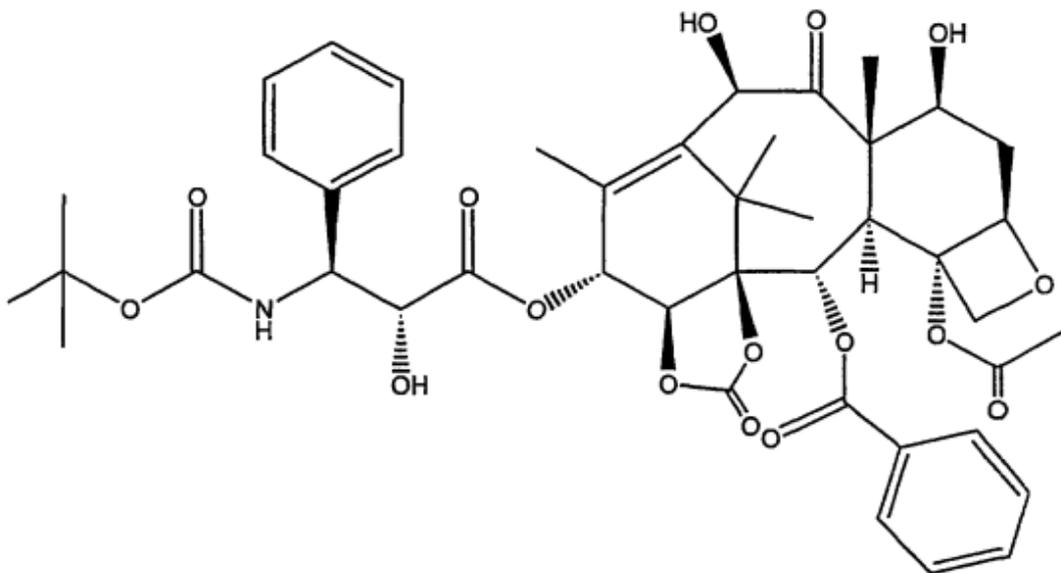


Fig. 19

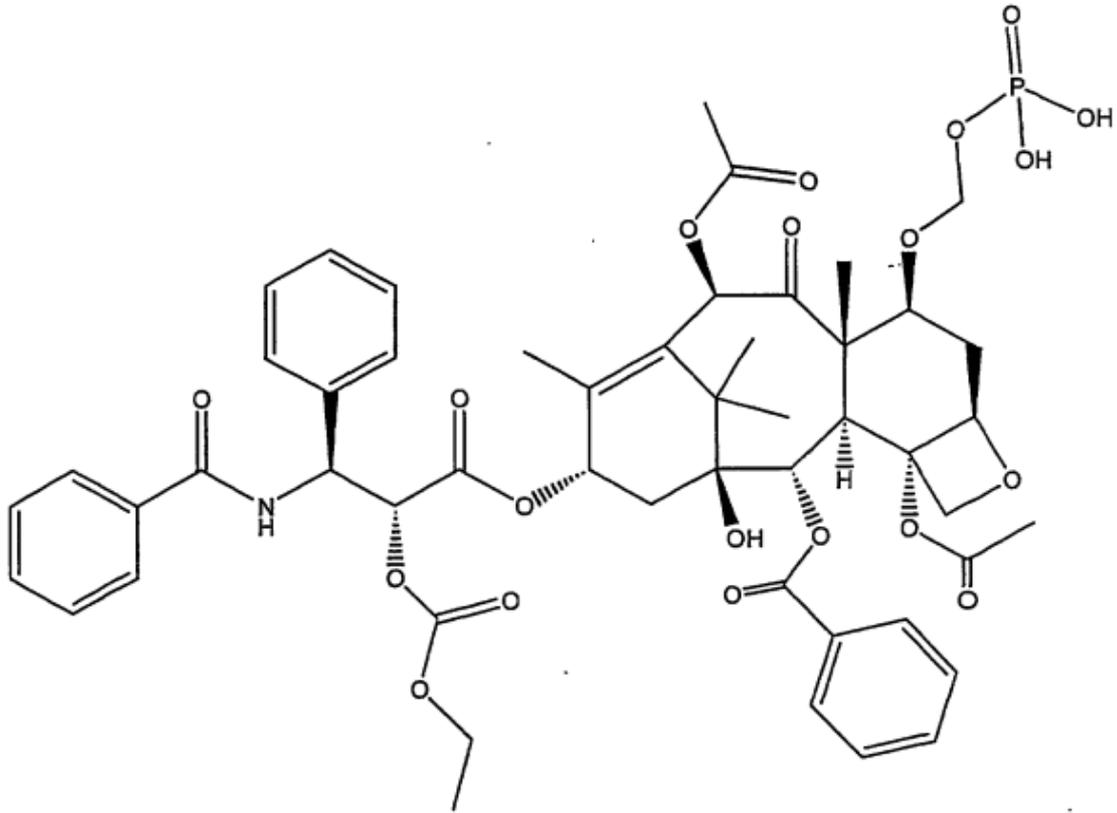


Fig. 20

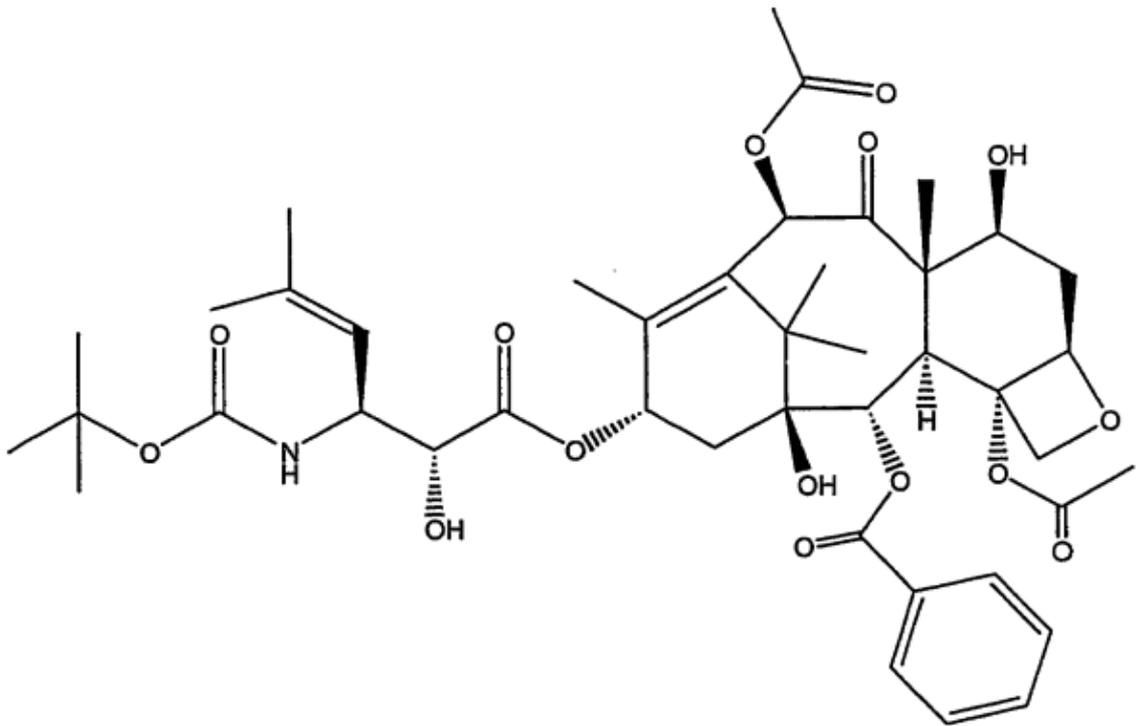


Fig. 21

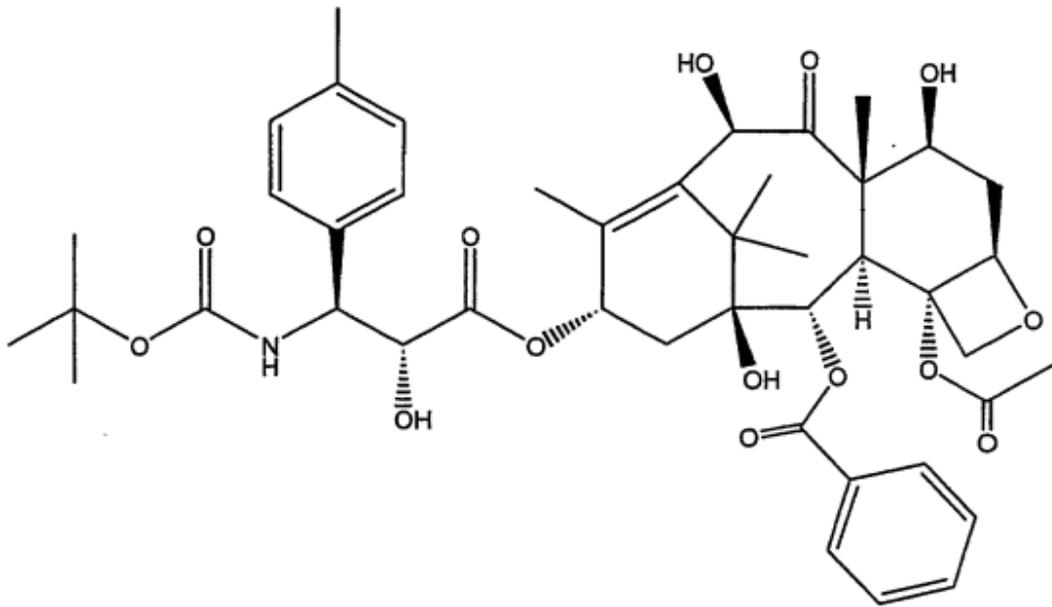


Fig. 22

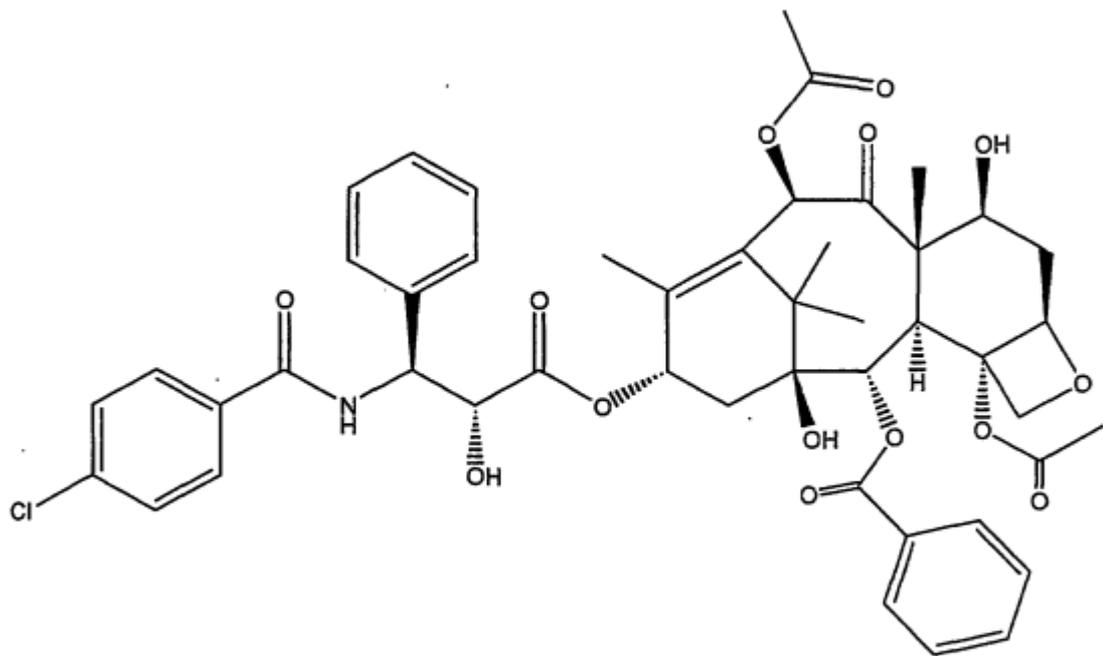


Fig. 23

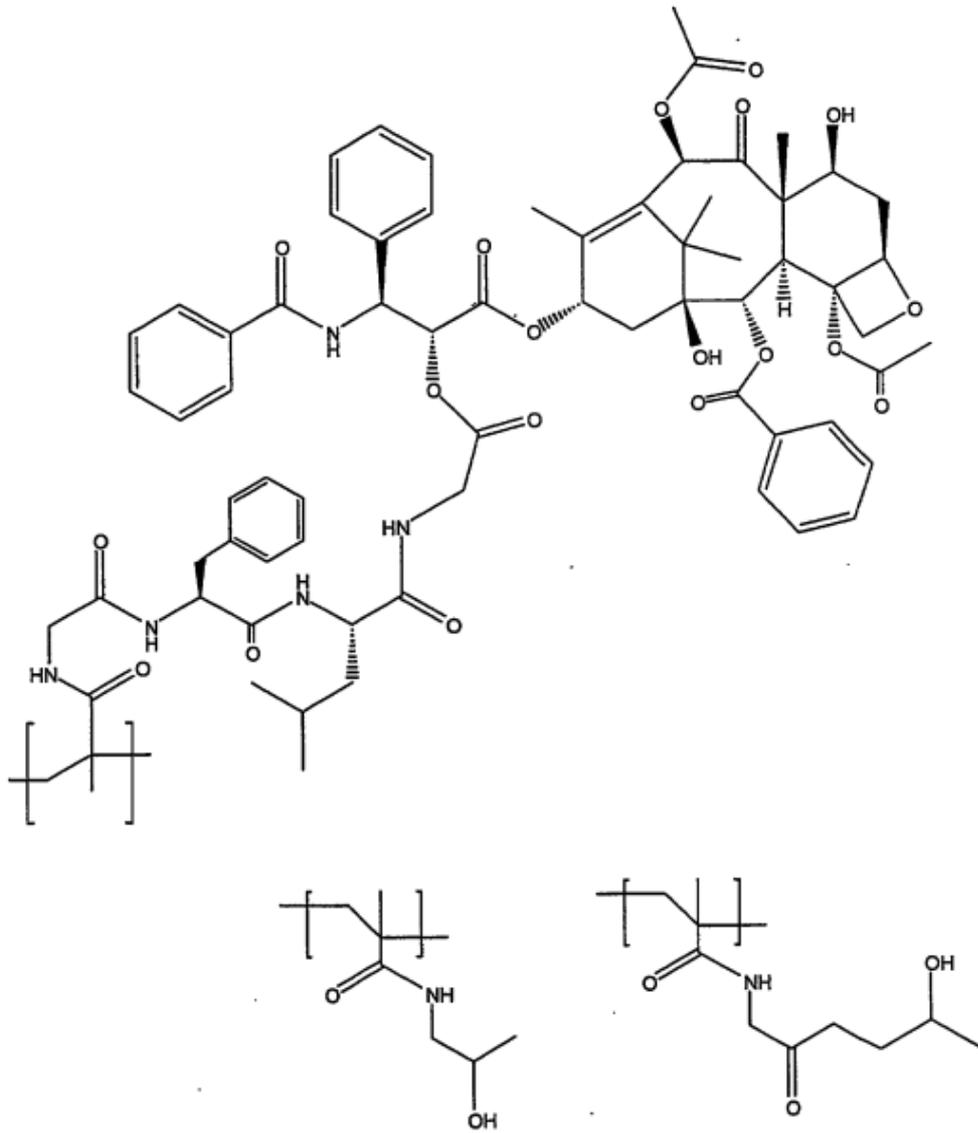


Fig. 24