



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2007101898/04, 20.06.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.06.2005(30) Конвенционный приоритет:
23.06.2004 US 60/582,596
16.05.2005 US 60/681,368(43) Дата публикации заявки: **27.07.2008**(45) Опубликовано: **20.12.2010** Бюл. № 35(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 2003/045518 A1, 06.03.2003. US**
2003/119914 A1, 26.06.2003. KZ 6066 B,
15.06.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **23.01.2007**(86) Заявка РСТ:
US 2005/021642 (20.06.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/009940 (26.01.2006)Адрес для переписки:
**191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат. пов. В.В.Дощечкиной**

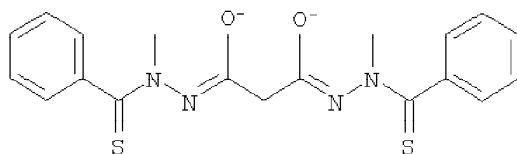
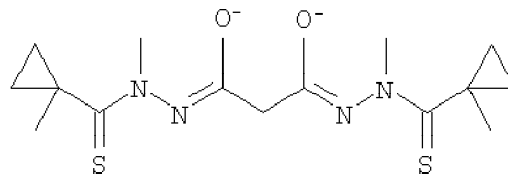
(72) Автор(ы):

**КОСТИК Елена (US),
ВАГХЕФИ Фарид (US),
ЛЯН Гуйцин (US),
КОЙЯ Кейзо (US),
СУНЬ Лицзюнь (US),
ТАЦУТА Нориаки (US),
ЧЭНЬ Шоуцзюнь (US),
ИНОУЕ Такayo (JP),
СЯ Чжи-Цян (US)**

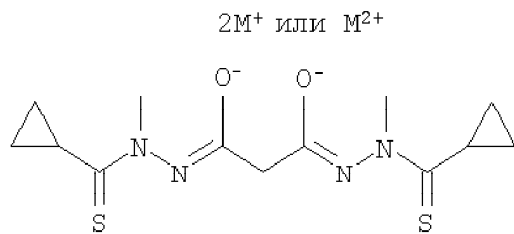
(73) Патентообладатель(и):

СИНТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС КОРП. (US)**(54) СОЛИ БИС-(ТИОГИДРАЗИДАМИДА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(57) Реферат:

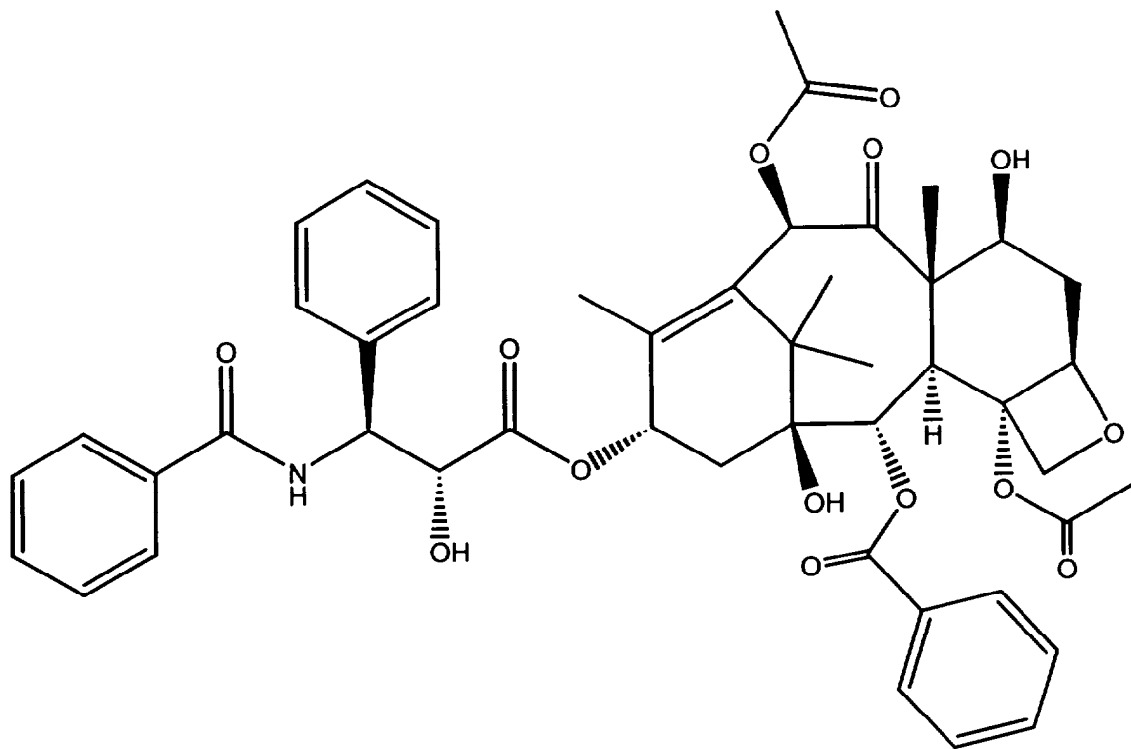
Настоящее изобретение относится к дисолям
бис-(тиогидразидамидов), представленным
структурной формулой, выбранной из: $2M^+$ или M^{2+}  $2M^+$ или M^{2+} 

; и



,
где M^+ выбран из Na^+ , Li^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$

, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, а M^{2+} выбран из Mg^{2+} и Ca^{2+} , усиливающим противораковую активность паклитаксела, к фармацевтической композиции на их основе и к способу лечения рака, в котором используются предлагаемые дисоли совместно с паклитакселом, а также к способу получения предлагаемых соединений. 4 н. и 27 з.п. ф-лы, 2 табл., 24 ил.



Фиг. 1

RU 2406722 C2

RU 2406722 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 327/56 (2006.01)**A61K 31/16** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007101898/04, 20.06.2005**(24) Effective date for property rights:
20.06.2005(30) Priority:
23.06.2004 US 60/582,596
16.05.2005 US 60/681,368(43) Application published: **27.07.2008**(45) Date of publication: **20.12.2010 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **23.01.2007**(86) PCT application:
US 2005/021642 (20.06.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/009940 (26.01.2006)Mail address:
**191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-
PATENT", pat. pov. V.V.Doshchechkinoj**

(72) Inventor(s):

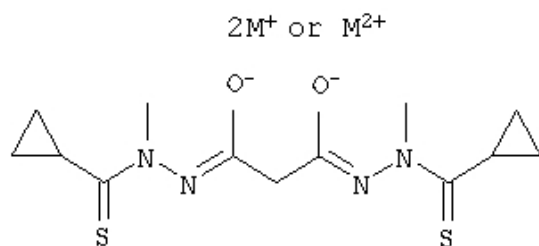
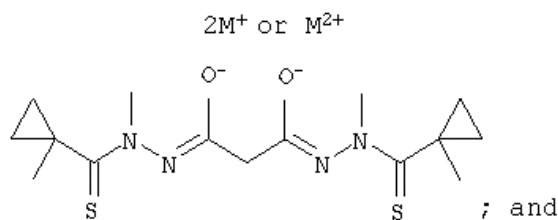
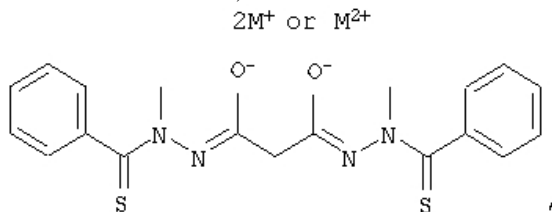
**KOSTIK Elena (US),
VAGKhEFI Farid (US),
LJaN Gujtsin (US),
KOJJa Kejzo (US),
SUN' Litszjun' (US),
TATsUTA Noriaki (US),
ChEhN' Shoutszjun' (US),
INOUE Takajo (JP),
SJa Chzhi-Tsjan (US)**

(73) Proprietor(s):

SINTA FARMAS'JuTIKALS KORP. (US)**(54) BIS-(THIO-HYDRAZIDE AMIDE) SALTS FOR CANCER TREATMENT**

(57) Abstract:

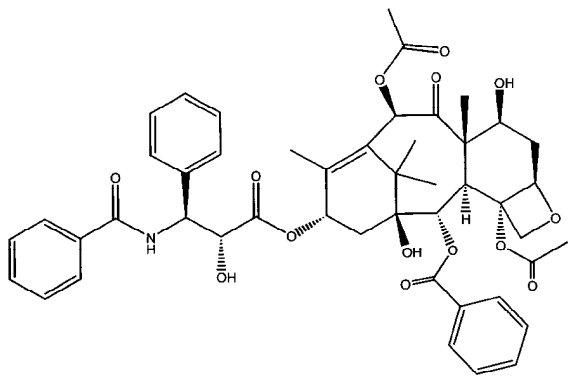
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed invention relates to disalts
of bis-(thio-hydrazide amides) represented by
structural formula, selected from:

where M^+ is selected from Na^+ , Li^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, and M^{2+} is selected from Mg^{2+} and Ca^{2+} , enhancing anti-cancer activity of paclitaxel, to based on them pharmaceutical composition and to method of cancer treatment in which claimed disalts are uses in combination with paclitaxel, as well as to method of obtaining claimed compounds.

EFFECT: obtaining pharmaceutical composition based on salts which enhance anti-cancer activity.

31 cl, 2 tbl, 24 dwg, 19 ex



Фиг. 1

RU 2 4 0 6 7 2 2 C 2

RU 2 4 0 6 7 2 2 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка претендует на приоритет в соответствии с предварительной
заявкой на патент США с регистрационным номером 60/582,596, поданной 23 июня
2004 г., и предварительной заявкой на патент США с регистрационным номером
60/681,386, поданной 16 мая 2005 г. Содержание вышеуказанных заявок включено в
данную заявку посредством ссылки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящее время существует много лекарственных препаратов, которые
можно использовать для лечения рака. Однако во многих случаях рак не реагирует
на противораковую терапию, или его рост и/или метастазирование только
замедляются. Даже если опухоль первоначально реагирует на противораковую
терапию уменьшением размера или переходом в состояние ремиссии, у опухоли
часто возникает устойчивость к лекарственному препарату. По этим причинам
существует необходимость в новых противораковых лекарственных препаратах и в
новых лекарственных препаратах, которые можно использовать для лечения
раковых опухолей с множественной лекарственной устойчивостью.

Некоторые бис-(тиогидразидамидные) соединения были описаны авторами
настоящего изобретения как весьма цитотоксичные для раковых клеток, включая
раковые клетки, которые приобрели множественную лекарственную устойчивость, и
как усиливающие противораковую активность других противораковых средств, таких
как Таксол и Эпотилон Д (см., например, опубликованные заявки США №№
2004/0225016 A1, 2003/0045518 и 2003/0119914, содержание которых полностью
включено в данную заявку посредством ссылки).

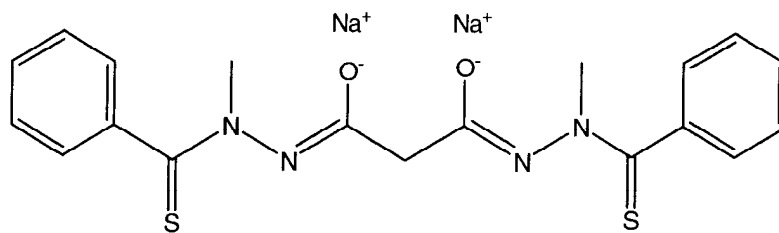
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обнаружено, что дисоли бис-(тиогидразидамида) обладают неожиданно
высокой растворимостью в воде и биодоступностью. Например, динатриевые и
дикалиевые соли Соединений (1) и (2) обнаруживают растворимость в воде,
превышающую 1000 мг/мл, по сравнению с растворимостью, равной примерно 0,1
мг/мл, для соответствующей нейтральной формы Соединений (1) и (2) (см. Примеры
2, 10 и 15). Сходное увеличение растворимости наблюдали для динатриевых и
дикалиевых солей Соединений (12), (13) и (14) (см. Примеры 12-15). Кроме того,
биодоступность динатриевой соли Соединения (1) составляла 80%, тогда как

биодоступность нейтрального соединения составляла 4,8% (см. Пример 16).
Репрезентативная таутомерная структура Соединений (1) и (2) показана ниже:

5

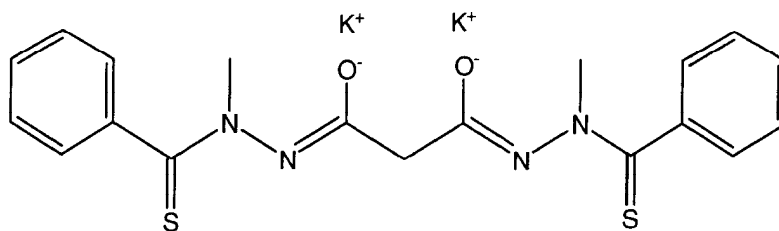
10



Соединение (1)

15

20



Соединение (2)

25

На основании этих результатов были открыты новые дисоли бис-
(тиогидразидамида), фармацевтические композиции, содержащие дисоль бис-
(тиогидразидамида), и способы лечения с использованием дисоли бис-
(тиогидразидамида).

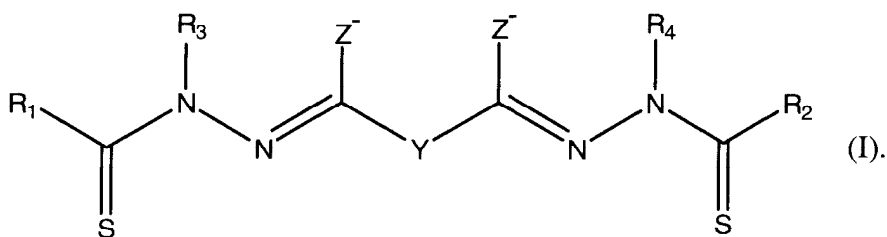
30

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является
соединение, изображаемое приведенной ниже Структурной Формулой (I), и его
таутомерные формы:

35

 $2M^+$ или M^{2+}

40



(I).

45

50

Y – ковалентная связь или замещенная или незамещенная гидрокарбильная
группа с неразветвленной цепью. R₁-R₄ независимо являются –H, алифатической
группой, замещенной алифатической группой, арильной группой или замещенной
арильной группой, или R₁ и R₃ вместе с атомами углерода и азота, к которым они

присоединены, и/или R₂ и R₄ вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют неароматическое гетероциклическое кольцо, которое может быть сконденсировано с ароматическим кольцом. Z является –O или –S. M⁺ - фармацевтически приемлемый одновалентный катион, а M²⁺ - фармацевтически приемлемый двухвалентный катион.

Другим из вариантов осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая дисоль бис-(тиогидразидамида), описанного в данной заявке, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Фармацевтическую композицию можно использовать в терапии, например – в качестве противоракового средства.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения больного раком. Способ включает в себя введение больному эффективного количества дисоли бис-(тиогидразидамида), описанной в данной заявке. Дисоль бис-(тиогидразидамида) вводят в качестве монотерапии (то есть, в качестве единственного противоракового лекарственного препарата, вводимого больному), или ее вводят совместно с одним или несколькими другими противораковыми лекарственными средствами.

Настоящее изобретение также предлагает применение дисолей бис-(тиогидразидамида), описанных в данной заявке, для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака у людей.

Настоящее изобретение также предлагает способ получения дисоли бис-(тиогидразидамида). Способ включает в себя стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида), органического растворителя и основания с получением раствора бис-(тиогидразидамида), и объединения полученного раствора и органического антирастворителя, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида).

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения дисоли бис-(тиогидразидамида) включает стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида) и органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, ацетона и метилэтилкетона с получением смеси; добавления к смеси, по меньшей мере, двух эквивалентов основания, выбранного из гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, метоксида калия, этоксида натрия и этоксида калия, с получением раствора; и объединения полученного раствора и органического антирастворителя, выбранного из пентана, гексана, циклогексана, гептана, петролейного эфира, этилацетата и диэтилового эфира, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида).

В различных вариантах осуществления изобретения способ получения дисоли бис-(тиогидразидамида) включает в себя стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида), органического растворителя и основания с получением
5 раствора бис-(тиогидразидамида) и выделения дисоли бис-(тиогидразидамида).

В различных вариантах осуществления изобретения способ получения дисоли бис-(тиогидразидамида) включает в себя стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида), органического растворителя и основания с получением
10 раствора бис-(тиогидразидамида) и объединения раствора и метил-трет-бутилового эфира, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида).

В различных вариантах осуществления изобретения способ получения дисоли бис-(тиогидразидамида) включает в себя стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида) и органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, ацетона и метилэтилкетона с получением смеси; добавления к смеси, по
15 меньшей мере, двух эквивалентов основания, выбранного из гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, метоксида калия, этоксида натрия и этоксида калия, с получением раствора; и объединения полученного раствора и метил-трет-бутилового эфира, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-
20 (тиогидразидамида).

Поскольку описанные дисоли бис-(тиогидразидамида) обладают превосходной растворимостью в воде и высокой биодоступностью, их можно использовать в композициях на основе воды, подходящих для внутривенного или
30 перорального введения. Кроме того, описанные дисоли бис-(тиогидразидамида) являются относительно нетоксичными, что позволяет использовать описанные дисоли в относительно высоких дозах с минимальными побочными эффектами. Высокая растворимость этих соединений в воде, в свою очередь, делает
35 возможным получение композиций с высокими дозами.

Дисоли бис-(тиогидразидамида), описанные в данной заявке, можно использовать для лечения рака, включая раковые опухоли, которые приобрели
40 множественную лекарственную устойчивость. Поэтому описанные дисоли бис-(тиогидразидамида) можно использовать для лечения рака в тех случаях, когда другие схемы лечения не принесли успеха или стали неэффективными. Кроме того, описанные дисоли бис-(тиогидразидамида) особенно эффективны в тех случаях,
45 когда они используются в комбинации с другими противораковыми лекарственными препаратами, такими как таксол или аналог таксола.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 изображает структуру таксола (Паклитаксела).

Фиг. 2 изображает структуру таксотера (Доцетаксела).

Фиг. 3-23 изображают структуры аналогов таксола.

Фиг. 24 изображает структуру полимера, содержащую группу аналога таксола, отходящую от основной цепи молекулы полимера. Полимер является тройным сополимером, включающим три мономера.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дисоли бис-(тиогидразидамида) согласно настоящему изобретению имеют Структурную Формулу (I).

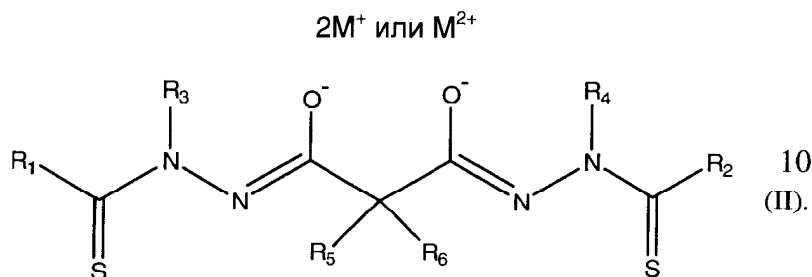
M^+ - фармацевтически приемлемый одновалентный катион. M^{2+} - фармацевтически приемлемый двухвалентный катион. «Фармацевтически приемлемый» означает, что катион является подходящим для введения субъекту. Примерами M^+ или M^{2+} являются Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} и NR_4^+ , причем каждый R независимо является водородом, замещенной или незамещенной алифатической группой (например, гидроксильной группой, аминоалкильной группой или аммонийалкильной группой) или замещенной или незамещенной арильной группой, или две группы R совместно образуют замещенное или незамещенное неароматическое гетероциклическое кольцо, возможно сконденсированное с ароматическим кольцом. Предпочтительно фармацевтически приемлемым катионом является Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, аргинин или лизин. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемым катионом является Na^+ или K^+ . Na^+ наиболее предпочтителен.

В Структурной Формуле (I) Z предпочтительно является -O-. Более предпочтительно, Z является -O-; R_1 и R_2 являются одинаковыми, и R_3 и R_4 являются одинаковыми.

В одном из вариантов осуществления изобретения Y в Структурной Формуле (I) является ковалентной связью, $-C(R_5R_6)-$, $-(CH_2CH_2)-$, транс- $(CH=CH)-$, цис- $(CH=CH)-$ или $-(CC)-$ группой, предпочтительно $-C(R_5R_6)-$. R_1 - R_4 являются такими, как описано выше для Структурной Формулы (I). Каждый из R_5 и R_6 независимо является -H, алифатической или замещенной алифатической группой, или R_5 является -H, а R_6 является замещенной или незамещенной арильной группой, или

R_5 и R_6 совместно являются C2-C6 замещенной или незамещенной алкиленовой группой. Фармацевтически приемлемый катион является таким, как описано выше.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения дисоль бис-(тиогидразидамида) представлена Структурной Формулой (II):



R_1 - R_6 и фармацевтически приемлемый катион являются такими, как описано выше для Структурной Формулы (I).

В одном из более предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения дисоль бис-(тиогидразидамида) представлена Структурной Формулой (II), где каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной арильной группой, предпочтительно – замещенной или незамещенной фенильной группой; каждый из R_3 и R_4 является замещенной или незамещенной алифатической группой, предпочтительно – алкильной группой, более предпочтительно – метильной или этильной; а R_5 и R_6 являются такими, как описано выше, но R_5 предпочтительно является –H, а R_6 предпочтительно является –H, алифатической или замещенной алифатической группой.

Альтернативно, каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной арильной группой; каждый из R_3 и R_4 является замещенной или незамещенной алифатической группой; R_5 является –H; и R_6 является –H, алифатической или замещенной алифатической группой. Предпочтительно, каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной арильной группой; каждый из R_3 и R_4 является алкильной группой; и R_5 является –H, а R_6 является –H или метильной группой. Еще более предпочтительно каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной фенильной группой; каждый из R_3 и R_4 является метильной или этильной группой; R_5 является –H, а R_6 является –H или метильной группой. Подходящие заместители для арильных групп R_1 и R_2 , и алифатических групп R_3 , R_4 и R_6 , описаны ниже для арильных и алифатических групп.

Во втором более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения дисоль бис-(тиогидразидамида) представлена Структурной Формулой (II), где каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной алифатической группой, предпочтительно – C3-C8 циклоалкильной группой, возможно замещенной, по меньшей мере, одной алкильной группой, более предпочтительно – циклопропильной или 1-метилциклопропильной группой; R_3 и R_4 являются такими, как описано выше для Структурной Формулы (I), предпочтительно оба радикала являются замещенными или незамещенными алкильными группами; и R_5 и R_6 являются такими, как описано выше, но R_5 предпочтительно является –H, а R_6 предпочтительно является H, алифатической или замещенной алифатической группой, более предпочтительно – H или метильной группой.

Альтернативно, дисоль бис-(тиогидразидамида) представлена Структурной Формулой (II), где каждый из R_1 и R_2 является замещенной или незамещенной алифатической группой; R_3 и R_4 являются такими, как описано выше для Структурной Формулы (I), причем предпочтительно оба являются замещенными или незамещенными алкильными группами; R_5 является –H, а R_6 является –H или возможно замещенной алифатической группой. Более предпочтительно, оба радикала R_1 и R_2 являются C3-C8 циклоалкильными группами, возможно замещенными, по меньшей мере, одной алкильной группой; оба радикала R_3 и R_4 являются алкильными группами; R_5 является –H, и R_6 является –H или метильной группой. Еще более предпочтительно, оба радикала R_1 и R_2 являются циклопропильной или 1-метилпропильной группой; оба радикала R_3 и R_4 являются алкильными группами, предпочтительно – метильной или этильной группой; R_5 является –H, и R_6 является –H или метильной группой.

Конкретные примеры дисолей бис-(тиогидразидамида) имеют Структурную Формулу (II), где оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; R_5 является –H, и R_6 является этильной группой; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2-тиенильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 4-цианофенильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; R_5 является –H, и R_6 является метильной группой; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; R_5 является –H, и R_6 является метильной группой; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными

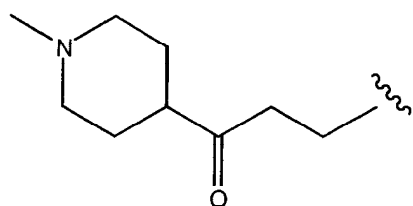
[illegible]

[illegible]

R_3 и R_4 являются *трет*-бутильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются -H; оба радикала R_1 и R_2 являются метильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются -H; оба радикала R_1 и R_2 являются *трет*-бутильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются -H; оба радикала R_1 и R_2 являются этильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются -H; оба радикала R_1 и R_2 являются *n*-пропильными группами; оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_5 и R_6 являются -H. В этих примерах фармацевтически приемлемый катион, изображенный как M^+ и M^{2+} , является таким, как описано для Структурной Формулы (I), предпочтительно - Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ или $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, более предпочтительно - Na^+ или K^+ , еще более предпочтительно - Na^+ .

У многих дисолей бис-(тиогидразидамида), изображаемых Структурной Формулой (II), Y является $-CH_2-$. Примерами являются дисоли, в которых: оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются *o*- CH_3 -фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются *o*- $CH_3C(O)O$ -фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются этильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются *n*-пропильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются *p*-цианофенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются *p*-нитрофенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2,5-диметоксифенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются *n*-бутильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются *p*-хлорфенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 3-нитрофенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 3-цианофенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 3-фторфенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; R_1 и R_2 являются 2-фуранильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2-метоксифенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными

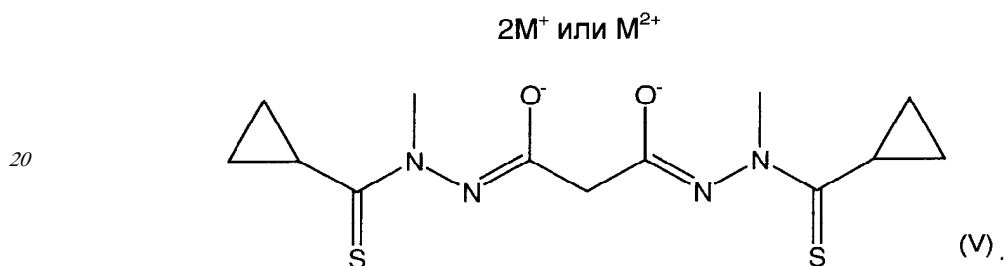
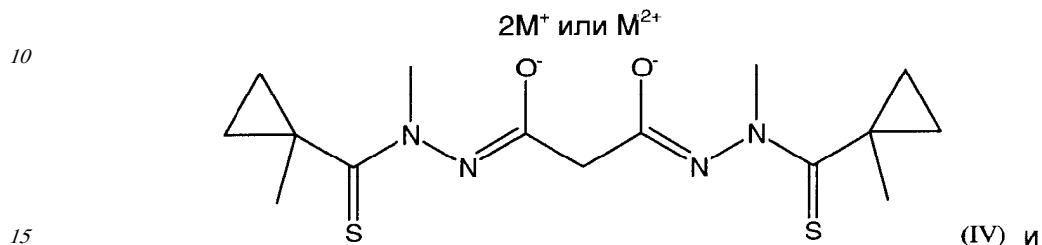
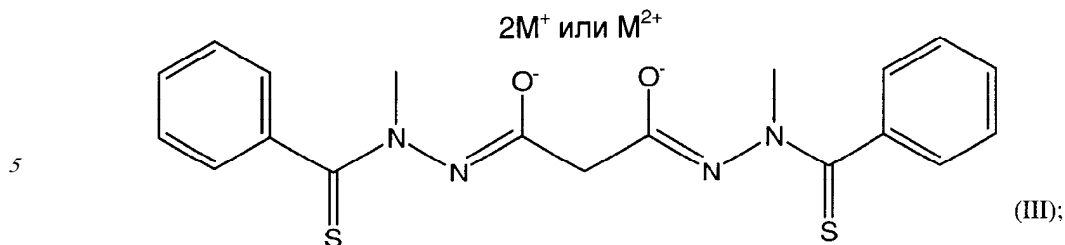
группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 3-метоксифенильными группами, и оба
 радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются
 2,3-диметоксифенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2-метокси-5-хлорфенильными группами, и
 оба радикала R_3 и R_4 являются этильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются
 2,5-дифторфенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2,5-дихлорфенильными группами, и оба
 радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются
 2,5-диметилфенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2-метокси-5-хлорфенильными группами, и
 оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2
 являются 3,6-диметоксифенильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются
 метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются фенильными группами, и оба
 радикала R_3 и R_4 являются 2-этилфенильными группами; оба радикала R_1 и R_2
 являются 2-метил-5-пиридилными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются
 метильными группами; или R_1 является фенильной группой; R_2 является 2,5-
 диметоксифенильной группой, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются метильными группами, и оба радикала R_3
 и R_4 являются p - CF_3 -фенильной группой; оба радикала R_1 и R_2 являются
 метильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются o - CH_3 -фенильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются $-(CH_2)_3COOH$; и оба радикала R_3 и R_4
 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются группой,
 изображаемой следующей структурной формулой:



и оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2
 являются n -бутильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются фенильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются n -пентильными группами, и оба радикала
 R_3 и R_4 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются
 метильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются 2-пиридилными группами;
 оба радикала R_1 и R_2 являются циклогексильными группами, и оба радикала R_3 и R_4
 являются фенильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются метильными

группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются 2-этилфенильными группами; оба
 радикала R_1 и R_2 являются метильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются
 2,6-дихлорфенильными группами; все радикалы R_1 - R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются метильными группами, и оба радикала R_3
 и R_4 являются *t*-бутильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются этильными
 группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1
 и R_2 являются *t*-бутильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются циклопропильными группами, и оба
 радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются
 циклопропильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются этильными группами;
 оба радикала R_1 и R_2 являются 1-метилциклопропильными группами, и оба радикала
 R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 2-
 метилциклопропильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными
 группами; оба радикала R_1 и R_2 являются 1-фенилциклопропильными группами, и
 оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2
 являются 2-фенилциклопропильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются
 метильными группами; оба радикала R_1 и R_2 являются циклобутильными группами, и
 оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами; оба радикала R_1 и R_2
 являются цикlopентильными группами, и оба радикала R_3 и R_4 являются
 метильными группами; R_1 является циклопропильной группой, R_2 является
 фенильной группой, и оба радикала R_3 и R_4 являются метильными группами. В этих
 примерах фармацевтически приемлемый катион, обозначенный как M^+ и M^{2+} ,
 является таким, как описано для Структурной Формулы (I), предпочтительно - Li^+ ,
 Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ или $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, более предпочтительно - Na^+ или K^+ ,
 еще более предпочтительно - Na^+ .

Предпочтительными примерами дисолей бис-(тиогидразидамидов) согласно
 настоящему изобретению являются следующие:



25

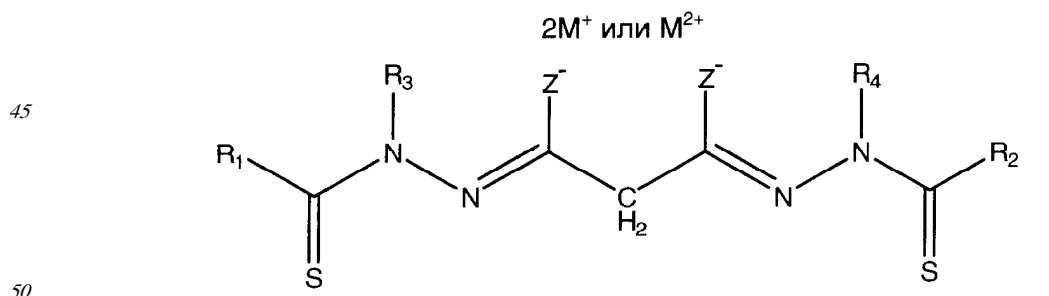
где $2 M^+$ и M^{2+} являются такими, как описано выше для Структурной Формулы (I). Предпочтительно, фармацевтически приемлемым катионом является $2 M^+$, где M^+ является Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ или $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$. Более предпочтительно M^+ является Na^+ или K^+ . Еще более предпочтительно, M^+ является Na^+ .

30

В Структурных Формулах (I)-(II) R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными, и/или R_3 и R_4 являются одинаковыми или различными. Предпочтительно R_1 и R_2 являются одинаковыми, и R_3 и R_4 являются одинаковыми.

35

Описанные дисоли бис-(тиогидразидамидов) могут иметь таутомерные формы. В качестве примера ниже изображены таутомерные формы соединений, представленных Структурной Формулой (II), где Y является $-CH_2-$:



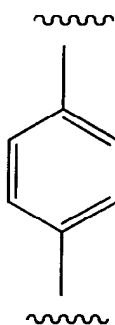
алкиленовой группы или гидрокарбильной группы являются такие, которые не оказывают значительного влияния на противораковую активность описанных соединений. R₅ и R₆ являются предпочтительными заместителями для алкиленовой или гидрокарбильной группы, обозначенной Y.

Алифатическая группа является неразветвленным, разветвленным или циклическим неароматическим углеводородом, который полностью насыщен или содержит одну или несколько единиц ненасыщения. В типичном случае неразветвленная или разветвленная алифатическая группа содержит от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно – от 1 до 10, а циклическая алифатическая группа содержит от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно – от 3 до 8. Алифатическая группа предпочтительно является неразветвленной или разветвленной алкильной группой, например – метильной, этильной, *n*-пропильной, *изо*-пропильной, *n*-бутильной, *втор*-бутильной, *трет*-бутильной, пентильной, гексильной, пентильной или октильной, или циклоалкильной группой с 3-8 атомами углерода. C1-C8 неразветвленные алкильные группы или C3-C8 циклические алкильные группы также называют «низшими алкильными» группами.

Термин «ароматическая группа» можно использовать как равнозначный с терминами «арил», «арильное кольцо», «ароматическое кольцо», «арильная группа» и «ароматическая группа». Ароматические группы включают в себя карбоциклические ароматические группы, такие как фенильная, нафтильная и антрацильная, и гетероарильные группы, такие как имидазолильная, тиенильная, фуранильная, пиридинильная, пиримидинильная, пиранильная, пиразолильная, пирролильная, пиразинильная, тиазоловая, оксазолильная и тетразольная. Термин «гетероарильная группа» можно использовать как равнозначный с терминами «гетероарил», «гетероарильное кольцо», «гетероароматическое кольцо» и «гетероароматическая группа». Гетероарильные группы являются ароматическими группами, которые содержат один или несколько гетероатомов, такие как атомы серы, кислорода и азота, в кольцевой структуре. Предпочтительно гетероарильные группы содержат от одного до четырех гетероатомов.

Ароматические группы также включают в себя сконденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых карбоциклическое ароматическое кольцо или гетероарильное кольцо сконденсировано с одним или несколькими другими гетероарильными кольцами. Примерами являются бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бенхотиазол, бензооксазол, бензимидазол, хинолинил, изохинолинил и изоиндолил.

Термин «арилен» относится к арильной группе, которая соединена с остальной частью молекулы двумя другими связями. В качестве примера ниже показана структура 1,4-фениленовой группы:



Заместители для ариленовой группы являются такими, как описаны ниже для арильной группы.

Неароматические гетероциклические кольца являются неароматическими кольцами, которые содержат в кольце один или несколько гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Кольцо может быть пяти-, шести-, семи- или восьмичленным. Предпочтительно гетероциклические группы содержат от одного до четырех гетероатомов. Примерами являются тетрагидрофуранильная, тетрагидротиофенильная, морфолиновая, тиоморфолиновая, пирролидинильная, пиперазинильная, пиперидинильная и тиазолидинильная группы.

Подходящими заместителями для алифатической группы (включая алкиленовую группу), неароматической гетероциклической группы, бензильной или арильной группы (карбоциклической и гетероарильной) являются такие заместители, которые не оказывают значительного влияния на противораковую активность описанных соединений. Заместитель оказывает значительное влияние на противораковую активность, если противораковая активность снижается более чем на 50% у соединения с заместителем, по сравнению с соединением без заместителя. Примерами подходящих заместителей являются $-R^a$, $-\text{OH}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{COR}^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^a$, $-\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHCOR}^a$, $-\text{NR}^c\text{COR}^a$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONR}^a\text{H}$, $-\text{NHCON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^c\text{CONH}_2$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{H}$, $-\text{NR}^c\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^d\text{H}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHR}^a$, $-\text{NHR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CH}=\text{CHR}^a$, $-\text{CH}=\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a\text{R}^b$,

$CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$.

Каждый из радикалов R^a-R^d независимо является алкильной группой, ароматической группой, неароматической гетероциклической группой или $-N(R^aR^b)$, которые совместно образуют замещенную или незамещенную неароматическую гетероциклическую группу. Каждая алкильная, ароматическая и неароматическая гетероциклические группы, обозначенные R^a-R^d , и неароматическая гетероциклическая группа, обозначенная как $-N(R^aR^b)$, возможно и независимо замещена одной или несколькими группами, обозначенными $R^\#$.

$R^\#$ - это R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{галоалкил})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHCO_2N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, или $-C(=NH)-N(R^+)_2$.

R^+ является $-H$, C1-C4 алкильной группой, моноциклической гетероарильной группой, неароматической гетероциклической группой или фенильной группой, возможно замещенной алкильной, галоалкильной, алкокси-, галоалкокси-, гало-, $-CN$, NO_2 , аминной, алкиламинной или диалкиламинной группой. Группа $-N(R^+)_2$ возможно является неароматической гетероциклической группой, при условии, что неароматические гетероциклические группы, обозначенные R^+ и $-N(R^+)_2$, которые содержат вторичный кольцевой амин, возможно ацилированы или алкилированы.

Предпочтительными заместителями для фенильной группы, включая фенильные группы, представленные как R_1-R_4 , включают C1-C4 алкильные, C1-C4 алкокси-, C1-C4 галоалкильные, C1-C4 галоалкокси-, фенильные, бензильные, пиридинильные группы, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ или $-CN$.

Предпочтительными заместителями для циклоалкильной группы, включая циклоалкильные группы, представленные как R_1 и R_2 , являются алкильные группы, такие как метильная или этильная группа.

Другой вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая дисоль бис-(тиогидразидамида), описанную в данной заявке, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители могут содержать инертные ингредиенты, которые не ингибируют биологическую активность описанных солей. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, то есть нетоксичными, не вызывающими воспалительных реакций, неиммуногенными и не вызывающими других нежелательных реакций

после введения субъекту. Можно использовать стандартные техники составления фармацевтических композиций, например – такие, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Составы композиций, предназначенных для введения, будут варьировать в зависимости от выбранного пути введения (например, раствор, эмульсия, капсула). Подходящие фармацевтические носители для парентерального введения включают, например, стерильную воду, физиологический раствор, бактериостатический солевой раствор (раствор, содержащий примерно 0,9% (мг/мл) бензилового спирта), солевой раствор с фосфатным буфером, раствор Хэнка, раствор Рингера с лактатом и т.п. Способы включения композиций в оболочку (такие как покрытие твердым желатином или циклодекстринами) известны на современном уровне техники (Baker, *et al.*, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения больного раком. Способ согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения рака с множественной лекарственной устойчивостью, как описано ниже. Способ включает в себя введение эффективного количества дисоли бис-(тиогидразидамида), описанной в данной заявке. Предпочтительно, совместно с дисолью бис-(тиогидразидамида) вводят одно или несколько дополнительных лекарственных веществ. Примеры противораковых лекарственных препаратов приведены ниже. Предпочтительно, совместно вводимым противораковым лекарственным препаратом является агент, стабилизирующий микротрубочки, такой как таксол или аналог таксола.

«Субъект» представляет собой млекопитающее, предпочтительно – человека, но он может также представлять собой животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например – домашнее животное (например – собаку, кошку и т.п.), сельскохозяйственное животное (например – корову, овцу, свинью, лошадь и т.п.) или лабораторное животное (например – крысу, мышь, морскую свинку и т.п.).

Как указано выше, один из вариантов осуществления настоящего изобретения направлен на лечение субъектов, больных раком. «Лечение субъекта, больного раком» включает в себя частичное или полное достижение следующего: остановки роста или распространения рака, снижение распространенности рака (то есть уменьшение размера опухоли или уменьшение числа пораженных мест), ингибирование скорости роста рака и устранение или улучшение клинического симптома или признака, связанного с раком (например – компонентов ткани или сыворотки).

Виды рака, которые можно лечить или предотвращать с использованием способов согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, саркомы и карциномы человека, например – фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангилсаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Эвинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстого кишечника, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечноклеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, цервикальный рак, опухоль семенников, карциному легких, мелкоклеточную карциному легких, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, неврому слухового нерва, олигодендроглиому, менингиому, меланому, нейробластому, ретинобластому; лейкозы, например – острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоцитарный лейкоз (миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз); хронический лейкоз (хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз); полицитемию вера, лимфому (болезнь Ходжкина и неходжкинскую болезнь), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей.

Другие примеры лейкозов включают в себя острые и/или хронические лейкозы, например – лимфоцитарный лейкоз (например – лейкоз клеточной линии р388 (мышей), крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз и лимфобластный лейкоз; Т-клеточные лейкозы, например – Т-клеточный лейкоз (например – лейкоз клеточных линий CEM, Jurkat и HSB-2 (острый), YAC-1 (мышей)), Т-лимфоцитарный лейкоз и Т-лимфобластный лейкоз; В-клеточный лейкоз (например – клеточной линии SB (острый)) и В-лимфоцитарный лейкоз; смешанноклеточные лейкозы, например – В- и Т-клеточный лейкоз и В- и Т-лимфоцитарный лейкоз; миелоидные лейкозы, например – гранулоцитарный лейкоз, миелоцитарный лейкоз (например – клеточной линии HL-60 (промиелоцитарный)) и миелогенный лейкоз (например – клеточной линии K562 (хронический)); нейтрофильный лейкоз; эозинофильный

лейкоз; моноцитарный лейкоз (например – клеточной линии THP-1 (острый)); миеломоноцитарный лейкоз; миелоидный лейкоз типа Негели и нелимфоцитарный лейкоз. Другие примеры лейкозов описаны в Главе 60 *The Chemotherapy Sourcebook*, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) и Разделе 36 *Holland Frie Cancer Medicine* 5th Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000). Содержание вышеуказанных ссылок полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления изобретения описанный способ представляется особенно эффективным для лечения субъекта с несолидными опухолями, такими как множественная миелома. В другом из вариантов осуществления изобретения описанный способ представляется особенно эффективным для лечения Т-клеточного лейкоза (например – клеточных линий Jurkat и CEM); В-клеточного лейкоза (например – клеточной линии SB); промиелоцитарного лейкоза (например – клеточной линии HL-60); саркомы матки (например – клеточной линии MES-SA); моноцитарного лейкоза (например – клеточной линии THP-1 (острого); и лимфомы (например – клеточной линии U937); наиболее предпочтительно, в этом варианте осуществления способа используется динариевая соль Соединения (I).

Описанный способ особенно эффективен для лечения субъектов, у которых рак приобрел «множественную лекарственную устойчивость». Рак, который вначале реагировал на противораковый препарат, становится устойчивым к противораковому лекарственному препарату, при этом противораковый лекарственный препарат перестает быть эффективным для лечения субъекта, больного раком. Например, многие опухоли вначале реагируют на лечение противораковым лекарственным препаратом уменьшением размера или даже переходом в ремиссию, но только до развития устойчивости к лекарственному препарату. Опухоли, устойчивые к лекарственному препарату, характеризуются возобновлением роста и/или повторным появлением после явного перехода в ремиссию, несмотря на введение увеличенных доз противоракового лекарственного препарата. Раки, у которых развилась устойчивость к двум и более противораковым лекарственным препаратам, называют имеющими «множественную лекарственную устойчивость». Например, обычно раки становятся устойчивыми к трем и более противораковым средствам, часто – к пяти и более лекарственным средствам, и иногда – к десяти и более противораковым средствам.

«Эффективное количество» - это количество соединения, при котором достигается благоприятный клинический исход, если соединения вводят субъекту, больному раком. «Благоприятный клинический исход» включает в себя уменьшение

массы опухоли, уменьшение количества метастазов, снижение тяжести симптомов, связанных с раком, и/или увеличение срока жизни субъекта, по сравнению с отсутствием лечения. Точное количество соединения, вводимое субъекту, будет зависеть от типа и тяжести заболевания или состояния и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, вес тела и переносимость лекарственных препаратов. Оно также будет зависеть от степени, тяжести и типа рака. Специалист в данной области техники сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. Эффективные количества описанных соединений в типичном случае варьируют от примерно 1 мг/мм² в день до примерно 10 граммов/мм² в день, и предпочтительно – от примерно 10 мг/мм² в день до примерно 5 граммов/мм² в день. При совместном введении с другим противораковым средством «эффективное количество» второго противоракового средства будет зависеть от типа использованного лекарственного препарата. Для утвержденных противораковых средств известны подходящие дозировки, и специалист в данной области техники сможет отрегулировать их в соответствии с состоянием субъекта, типом рака, подлежащего лечению, и используемым количеством дисоли бис-(тиогидразидамида).

Описанные дисоли бис-(тиогидразидамида) вводят с использованием любого подходящего пути введения, включая, например, пероральное введение в капсулах, суспензиях или таблетках или парентеральное введение. Парентеральное введение может включать в себя, например, системное введение, например – посредством внутримышечной, внутривенной, подкожной или внутривенной инъекции. Дисоли бис-(тиогидразидамида) можно также вводить перорально (например – в виде пищевых добавок), местно, посредством ингаляции (например – внутрибронхиальной, интраназальной, пероральной ингаляции или интраназальных капель) или ректально, в зависимости от типа рака, подлежащего лечению. пероральное и парентеральное введения являются предпочтительными способами введения.

Описанные дисоли бис-(тиогидразидамидов) можно вводить совместно с другими противораковыми средствами, такими как Адриамицин, Дактиномицин, Блеомицин, Винбластин, Цисплатин, ацивирин, акодазола гидрохлорид, акронин, адозелесин, альдеслейкин, альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димесилат; бизелесин; блеомицина сульфат; бреквинар натрий; бропримин; бусульфид; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер;

карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелесин; цедефингол;
 хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола месилат; циклофосфамид;
 цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин;
 5 дезагуанин; дезагуанина месилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина
 гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат;
 дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитиона гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин;
 10 энпромат; эпипропидин; эпирубина гидрохлорид; эрбулозол; эсорубицина
 гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид;
 этопозид фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид;
 флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон;
 15 фостриецин-натрий; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина;
 идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофосин; интерлейкин II (включая
 рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон
 альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a;
 20 интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат;
 летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексозол-натрий;
 ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; маспрокол; майтансин; мехлорэтамидина
 гидрохлорид; мегесстрола ацетат; меленгестрла ацетат; мелфалан; меногарил;
 25 меркаптопурин; метотрексат; метотрексат-натрий; метоприн; метуредеп;

митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин;
 митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота;
 30 нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргаза; пелиомицин;
 пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат;
 пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер-натрий;
 35 порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина
 гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола
 гидрохлорид; семустин; симптразен; спарфосат-натрий; спарсомицин;
 спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин;
 40 стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан-натрий; тегафур; телоксантрона
 гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн;
 тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон
 ацетат; трикирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат;
 45 трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урацил-мастард; уредеп; вапреофид;
 вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндесин; виндесина
 сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат;
 50

винорелбина тартрат; винросидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид.

Другими противораковыми средствами являются (но не ограничены ими): 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелесин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический протеин-1; антиандроген карциномы предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотид; афидоколина глицинат; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилтауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен А; бизелесин; брефлат; бропиримин; будотитан; будотианина сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, полученный из хрящевой ткани; карзелесин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидермин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазикон; дидемнин В; дидокс; диэтилноспермин; дигидро-5-азациитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфосин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогенов; антагонисты эстрогенов; этанидазол; этопозида фосфат; эксеместан; фадрозол; фазарубин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриecin; фотемустин; гадолиния

тексафирин; галлия нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы;
 гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен
 бисацетамид; гиперин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен;
 5 идрамантон; ильмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод;
 иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецепторов инсулиноподобного
 фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенган;
 10 йододоксорибицин; 4-ипомеаол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол;
 изогомогаликондрин В; итасетрон; иасплакинолид; кагалалид F; ламеллалина-N
 триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин;
 летрозол; фактор ингибирования лейкоза; альфа-интерферон лейкоцитов;
 15 лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный
 аналог полиамина; пептид, содержащий липофильный дисахарид; липофильные
 соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол;
 лонидамин; лосоксантрон; ловастатин; локсорубин; луртотекан; лютеция
 20 тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; маитансин; манностатин А;
 маримастат; масопротект; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной
 металлпротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа;
 25 метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефосин; миримостим;
 некомплементарные двухцепочечные РНК; митогуазон; митолактол; аналоги
 митомицина; митонафид; митотоксический фактор роста фибробластов-сапорин;
 митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело,
 30 хорионический гонадотропин человека; монофосфорил-липид А+ из клеточной
 стенки микобактерии; мопидамол; ингибитор гена множественной устойчивости к
 лекарственным препаратам; терапия на основе множественного суппрессора
 35 опухолей-1; противораковое производное иприта; микапероксид В; экстракт
 клеточной стенки микобактерий; мирапаторн; N-ацетидилдиналин; N-замещенные
 бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин;
 нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная
 40 эндопептидаза; нилутамид; нисамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный
 антиоксидант; нитриллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды;
 онапристон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин;
 осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилтризоксин;
 45 памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллипин;
 пегаспаргаза; пелдесин; пентосана полисульфат-натрий; пентостатин; пентрозол;
 перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат;
 50 ингибиторы фосфатазы; пикибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин;

пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплексное соединение платины; соединения платины; комплексное соединение платины-триамина; порфимер-натрий; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе протеина А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; белковые ингибиторы тирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы gas фарнезил-протеинтрансферазы; ингибиторы gas; ингибиторы gas-GAP; деметилированный ретеллиптин; рения (Re 186) этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохиткуин; ромуртид; рокинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; Sdi 1 миметики; семустин; ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; натрия борокапнат; натрия фенилацетат; солверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спарфозиевая кислота; спирамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадиста; сурамин; сваинсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан-натрий; тегафур; теллурапириллим; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметики тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тироидстимулирующий гормон; олова этилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирубин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; ингибирующий фактор роста, полученный из урогенитального синуса; антагонисты рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторная система, эритроцитарная генная терапия; веларесол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стималамер. Предпочтительными дополнительными противораковыми лекарственными препаратами являются 5-фторурацил и лейковорин.

Примеры терапевтических антител включают в себя, но не ограничиваются ими, ГЕРЦЕПТИН® (Трастузумаб) (Genentech, CA), который является гуманизированным моноклональным антителом к HER2, предназначенным для

5 лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы; РЕОПРО® (абциксимаб) (Centocor), который является антителом к гликопротеиновым рецепторам IIb/IIIa тромбоцитов, препятствующим образованию тромбов;

10 ЗЕНАПАКС® (даклизумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который является иммуносуппрессорным, гуманизированным моноклональным антителом к CD25 для предотвращения острого отторжения аллотрансплантата почки; ПАНОРЕКС™, который является антителом IgG2a мыши к поверхностному антигену клеток 17-1A

15 (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, который является антиидиотипическим (эпитоп GD3) IgG антителом мыши (ImClone System); IMC-C225, который является химерным IgG антителом к EGFR (ImClone System); VITAXIN™, который является гуманизированным антителом к интегрину $\alpha V\beta 3$ (Applied Molecular

20 Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, который является гуманизированным IgG1 антителом к CD52 (Leukosite); Smart M195, который является гуманизированным IgG антителом к CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); РИТУКСАН™, который является химерным IgG1 антителом к CD20 (IDEC

25 Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); ЛИМФОЦИД™, который является гуманизированным IgG антителом к CD22 (Immunomedics); ЛИМФОЦИД™ Y-90 (Immunomedics); Лимфоскан (меченый Tc-99m; радиовизуализация; Immunomedics); Нувион (антитело к CD3; Protein Design Labs); CM3, который является гуманизированным антителом к ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114, который является приматизированным антителом к CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ЗЕВАЛИН™, который является радиомеченым антителом мыши к CD20 (IDEC/Schering AG);

35 IDEC-131, который является гуманизированным антителом к CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151, который является приматизированным антителом к CD4 (IDEC); IDEC-152, который является приматизированным антителом к CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3, который является гуманизированным IgG антителом к CD3 (Protein Design Lab); 5G1.1, который является гуманизированным антителом к фактору 5 комплемента (C5) (Alexion Pharm); D2E7, который является гуманизированным антителом к TNF- α (CAT/BASF); CDP870, который является гуманизированным

45 антителом к Fab-фрагменту TNF- α (Celltech); IDEC-151, который является приматизированным IgG1 антителом к CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4, который является IgG антителом человека к CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90; NeoRx); CDP571, который является

50

гуманизированным IgG4 антителом к TNF- α (Celltech); LDP-02, который является гуманизированным антителом к $\alpha 4\beta 7$ (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A, который является гуманизированным IgG антителом к CD4 (Ortho Biotech); АНТОВА™, который является гуманизированным IgG антителом к CD40L (Biogen); АНТЕГРЕН™, который является IgG антителом VLA-4 (Elan); и CAT-152, который является антителом человека к TGF- β_2 (Cambridge Ab Tech).

Химиотерапевтические средства, которые могут быть использованы в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, натуральные продукты или гормоны. Примеры алкилирующих агентов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики Т-клеточных злокачественных заболеваний в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, азотистые производные иприта (например - мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т.д.), алкилсульфонаты (например – бусульфан), производные нитрозомочевины (например – кармустин, ломустин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики Т-клеточных злокачественных заболеваний в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, аналоги фолиевой кислоты (например – метотрексат), аналоги пиримидина (например – Цитарабин) или аналоги пурина (например – меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). Примеры натуральных продуктов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики Т-клеточных злокачественных заболеваний в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, алкалоиды барвинка (например – винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например – этопозид), антибиотики (например – даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например – L-аспарагиназа) или модификаторы биологической реакции (например – интерферон-альфа).

Примеры алкилирующих агентов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики рака в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, азотистые производные иприта (например - мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мефалан и т.д.), этиленимины и метилмеламины (например – гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например – бусульфан), производные нитрозомочевины (например – кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов, которые могут быть использованы

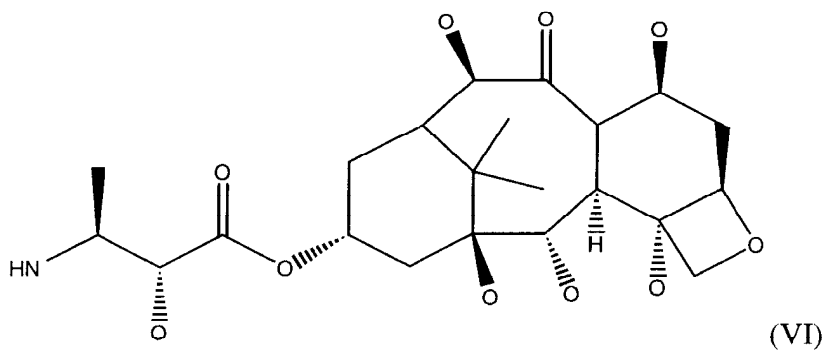
для лечения или профилактики рака в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, аналоги фолиевой кислоты (например – метотрексат), аналоги пиримидина (например – фторурацил, флоксоуридин, Цитарабин) или аналоги пурина (например – меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). Примеры натуральных продуктов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики рака в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, алкалоиды барвинка (например – винбластин, винкристин), эпилодофиллотоксины (например – этопозид, тенипозид), антибиотики (например – актиномицин D, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликамицин, митомицин), ферменты (например – L-аспарагиназа) или модификаторы биологической реакции (например – интерферон-альфа). Примеры гормонов и антагонистов, которые могут быть использованы для лечения или профилактики рака в способах и композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются ими, адренокортикостероиды (например – преднизон), прогестины (например – гидроксипрогестерона капроат, мегэстрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например – диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстрогены (например – тамоксифен), андрогены (например – тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандрогены (например – флутамид), аналоги гонадотропинвыделяющего гормона (например – лейпролид). Другими агентами, которые могут быть использованы в способах и композициях согласно настоящему изобретению для лечения или профилактики рака, являются координационные комплексы платины (например – цисплатин, карбоплатин), антрацендионы (например – митоксантрон), замещенные производные мочевины (например – гидроксимочевина), производные метилгидразина (например – прокарбазин), суппрессоры коры надпочечников (например – митотан, аминоглутетимид).

Дисоли бис-(тиогидразидамида), описанные в данной заявке, предположительно особенно эффективны при совместном введении с противораковыми агентами, которые действуют посредством остановки деления клеток в G2-M фазах за счет стабилизации микротрубочек. Поэтому описанный способ предпочтительно включает в себя совместное введение противораковых лекарственных препаратов, которые действуют по этому механизму. Примеры противораковых агентов, которые действуют посредством остановки деления клеток в G2-M фазах за счет стабилизации микротрубочек, включают в себя, но не ограничиваются ими, следующие имеющиеся на рынке и разрабатываемые лекарственные препараты: Эрбулозол (также известный как R-55104), Доластатин

10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), Мивобулина изотионат (также известный как CI-980), Винкристин, NSC-639829, Дискодермолид (также известный как NVP-XX-A-296), АБТ-751 (Abbott, также известный как E-7010), Альториртины (5 такие как Альториртин А и Альториртин С), Спонгистатины (такие как Спонгистатин 1, Спонгистатин 2, Спонгистатин 3, Спонгистатин 4, Спонгистатин 5, Спонгистатин 6, Спонгистатин 7, Спонгистатин 8 и Спонгистатин 9), Цемадотина гидрохлорид (10 также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), Эпотилоны (такие как Эпотилон А, Эпотилон В, Эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dЕроА), Эпотилон D (также известный как KOS-862, dЕроВ, и дезоксипотилон В), Эпотилон Е, Эпотилон F, Эпотилон В N-оксид, Эпотилон А N-оксид, 16-аза-эпотилон В, 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dЕроF), 26-фторэпотилон), Ауристин PE (также известный как NSC-654663), Соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская Академия Наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 and 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), Кристофицин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), Витилеуамид, Тубулизин А, Канаденсол, Центауреидин (также известный как NSC-106969), T-138067 (Туларик, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), Онкоцидин А1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Фиджианолид В, Лаулималид, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-569), Наркозин (также известный как NSC-5366), Наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Гемиастерин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), Ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), Монсатрол, Инаноцин (также известный как NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, также известный как T-900607), RPR-115781 (Aventis), Элеутеробины

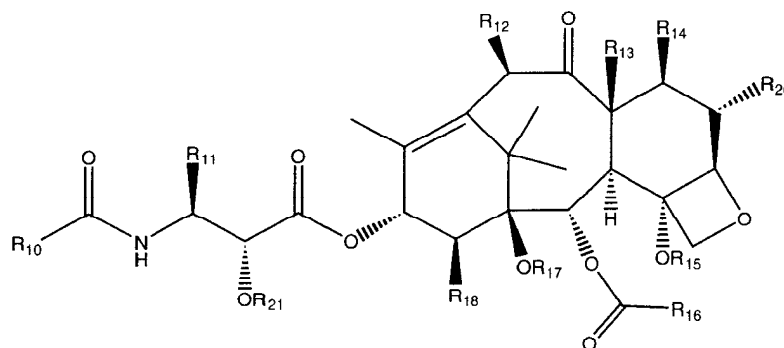
(такие как Десметилэлеутеробин, Десазтилэлеутеробин, Изозлеутеробин А и Z-Элеутеробин), Карибазосид, Карибазолин, Галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Диазонамид А, А-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus),
 Таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), А-259754 (Abbott), Диозостатин, (-)-Фенилагистин
 (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica),
 Миосеверин В, D-43411 (Зентарис, также известный как D-81862), А-289099 (Abbott),
 А-318315 (Abbott), НТИ-286 (также известный как SPA-110, соль трифторацетата)
 (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Ресверастатина
 фосфат-натрий, BPR-0Y-007 (Национальный институт медицинских исследований),
 SSR-250411 (Sanofi), ингибиторы Hsp90, такие как гелдамицие, радицикол,
 гербимицин А, макбецин I and II, новобиоцин, 17-аллиламино-17-
 деметоксигелданамицин (17AAG), 17-деметокси-17-
 [2-(диметиламино)этиламино]гелданамицин (17DMAG), CNF-1010, ингибиторы
 Hsp90 на основе пуринов, такие как PU3, PU24FCI и PU29FCI, и оксимные
 производные радицикола, такие как KF25706 и KF58333.

Таксол, также называемый «Паклитакселом» - это хорошо известное
 противораковое средство, которое действует посредством стимуляции и
 стабилизации образования микротрубочек. Структура Таксола изображена на Фиг.
 1. Известно много аналогов таксола, включая таксотер, структура которого
 изображена на Фиг. 2. Таксотер также имеет название «Доцетаксол». Структуры
 других аналогов таксола изображены на Фиг. 3-23. Эти соединения в качестве
 общего структурного признака имеют базовый таксановый скелет, и было показано,
 что они также способны останавливать деление клеток на G2-M фазах за счет
 стабилизации микротрубочек. Таким образом, из Фигур 3-23 очевидно, что большое
 количество разнообразных заместителей могут дополнять таксановый скелет, не
 оказывая неблагоприятного влияния на биологическую активность. Также очевидно,
 что ноль, одно или оба циклогексановых кольца аналогов таксола могут иметь
 двойную связь в указанных положениях. Из соображений ясности базовый
 таксановый скелет показан ниже Структурной Формулой (VI):

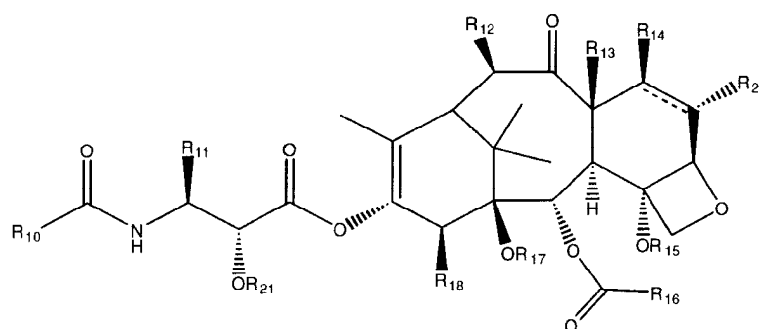


В циклогексановых кольцах в таксановом скелете, представленном Структурной Формулой (VI), не изображены двойные связи. Базовый таксановый скелет может содержать ноль двойных связей или одну двойную связь в одном или обоих циклогексановых кольцах, как показано на Фиг. 3-23 и в Структурных Формулах (VII) и (VIII), приведенных ниже. Также в Структурной Формуле (VI) было опущено несколько атомов, чтобы показать места, в которых обычно возникают вариации в аналогах таксола. Например, замещение на таксановом скелете, изображенное просто в виде атома кислорода, означает, что в этом месте обычно находится гидроксильная группа, ацильная группа, алкоксигруппа или другой кислородсодержащий заместитель. Эти и другие замещения на таксановом скелете могут быть осуществлены без потери способности усиливать и стабилизировать образование микротрубочек. Аналоги таксола могут быть представлены в виде коллоидной композиции на основе наночастиц для сокращения времени инфузии и исключения необходимости введения лекарственного препарата вместе со вспомогательным веществом Кремофор, которое вызывает реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов. Примером аналога таксола, представленного в виде коллоидной композиции на основе наночастиц, является ABI-007, который представляет собой коллоидную композицию стабилизированного белками паклитаксела на основе наночастиц, разбавляемую солевым раствором.

В типичном случае аналоги таксола, используемые в настоящем изобретении, можно представить Структурной Формулой (VII) или (VIII);



(VII)



где R_{10} является низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, фенильной группой, замещенной фенильной группой, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ или $-OR_{19}$;

R_{11} является низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, арильной группой или замещенной арильной группой;

R_{12} является $-H$, $-OH$, низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, низшей алкоксигруппой, замещенной низшей алкоксигруппой, $-O-C(O)$ -(низшей алкильной группой), $-O-C(O)$ -(замещенной низшей алкильной группой), $-O-CH_2-O$ -(низшей алкильной группой), $-S-CH_2-O$ -(низшей алкильной группой);

R_{13} является $-H$, $-CH_3$, или, совместно с R_{14} , $-CH_2-$;

R_{14} является $-H$, $-OH$, низшей алкоксигруппой, $-O-C(O)$ -(низшей алкильной группой), замещенной низшей алкоксигруппой, $-O-C(O)$ -(замещенной низшей алкильной группой), $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O$ -(низшей алкильной группой), $-O-CH_2-S$ -(низшей алкильной группой) или, совместно с R_{20} , двойной связью;

R_{15} является $-H$, низшей ацильной группой, низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, алкоксиметильной группой, алктиометильной группой, $-OC(O)-O$ -(низшей алкильной группой), $-OC(O)-O$ -(замещенной низшей алкильной группой), $-OC(O)-NH$ -(низшей алкильной группой) или $-OC(O)-NH$ -(замещенной низшей алкильной группой);

R_{16} является фенильной или замещенной фенильной группой;

R_{17} является $-H$, низшей ацильной группой, замещенной низшей ацильной группой, низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, группой (низшая алкоксигруппа)метильной группой или (низший алкил)тиометильной группой;

R_{18} является $-H$, $-CH_3$ или, совместно с R_{17} и атомами углерода, к которым присоединены R_{17} и R_{18} , пяти- или шестичленным неароматическим гетероциклическим кольцом;

R_{19} является низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, фенильной группой, замещенной фенильной группой;

R_{20} является $-H$ или галогеном;

R_{21} является $-H$, низшей алкильной группой, замещенной низшей алкильной группой, низшей ацильной группой или замещенной низшей ацильной группой.

Предпочтительно, радикалы в Структурных Формулах (VII) и (VIII) определены следующим образом: R₁₀ является фенильной группой, *трет*-бутоксигруппой, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH=C(CH₃)₂ или *пара*-хлорфенильной группой; R₁₁ является фенильной группой, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-фуранильной, циклопропильной или *пара*-толуильной группой; R₁₂ является -H, -OH, CH₃CO- или -(CH₂)₂-N-морфолиновой группой; R₁₃ является метильной группой, или, R₁₃ и R₁₄, совместно, образуют -CH₂-;

R₁₄ является -H, -CH₂SCH₃ или -CH₂-O-P(O)(OH)₂; R₁₅ является CH₃CO-;

R₁₆ является фенильной группой; R₁₇ является -H, или, R₁₇ и R₁₈, совместно, образуют -O-CO-O-;

R₁₈ является -H; R₂₀ является -H или -F; и R₂₁ является -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ или -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 или -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃.

Аналог таксола также может быть связан с фармацевтически приемлемым полимером, например – полиакриламидом, или представлять собой боковую группу такого полимера. Один из примеров полимеров такого типа изображен на Фиг. 24. Термин «аналог таксола» при использовании в данной заявке охватывает такие полимеры.

Дисоли бис-(тиогидразидами), описанные в данной заявке, можно получить с использованием способа согласно настоящему изобретению. Способ получения описываемых дисолей бис-(тиогидразидами) включает в себя стадии объединения нейтрального бис-(тиогидразида), органического растворителя и основания с получением раствора бис-(тиогидразида) и объединения полученного раствора и органического антирастворителя, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразида) (например – соединений, изображаемых Структурными Формулами (I)-(V)). Нейтральные формы описанных дисолей бис-(тиогидразидами) можно получить согласно способу, описанному в опубликованных заявках США №№ 2003/0045518 и 2003/0119914, которые имеют название СИНТЕЗ УСИЛИТЕЛЕЙ ТАКСОЛА, а также согласно способам, описанным в опубликованной заявке США № 2004/0225016 A1, озаглавленной ЛЕЧЕНИЕ РАКА. Содержание этих публикаций полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

В типичном случае на каждый молярный эквивалент нейтрального бис-(тиогидразида) используют, по меньшей мере, два молярных эквивалента

основания; более типично – от 2 до 5 эквивалентов, и предпочтительно – от 2,0 до 2,5 эквивалентов.

Подходящие основания могут быть достаточно сильными для того, чтобы
5 реагировать с бис-(тиогидразидами) с образованием дисоли. В различных
вариантах осуществления настоящего изобретения основанием могут быть: амин
(например – триэтиламин, дифениламин, бутиламин и т.п.); гидроксид аммония
10 (например – гидроксид тетраметиламмония, гидроксид тетрабутиламмония и т.п.);
гидроксид щелочного металла (гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия
и т.п.); C1-C6 алкоксид щелочного металла или амид щелочного металла
(например, амид натрия, диизопропиламид лития и т.п.). В некоторых вариантах
15 осуществления настоящего изобретения основаниями являются гидроксид натрия,
гидроксид калия, C1-C6 алкоксид натрия, C1-C6 алкоксид калия, амид натрия или
амид калия, или, предпочтительно, гидроксид натрия, метоксид натрия или этоксид
натрия.

20 В различных вариантах осуществления настоящего изобретения основанием
может быть гидрид щелочного металла (например – гидрид натрия, гидрид калия и
т.п.), основание двухвалентного металла (например – оксид магния), C1-C6 алкил
25 щелочного металла (например – бутиллитий) или арил щелочного металла
(например – фениллитий). В более типичном случае основанием является гидрид
лития, гидрид натрия, гидрид калия, бутиллитий, бутилнатрий, бутилкалий,
фениллитий, фенилнатрий или фенилкалий.

30 В контексте данной заявки щелочные металлы включают в себя литий,
натрий, калий, цезий и рубидий.

Органическим растворителем может быть любой органический растворитель,
35 который стабилен при добавлении основания к смеси бис-(тиогидразида) и
органического растворителя. В типичном случае органический растворитель
является достаточно полярным для того, чтобы растворить соль бис-
(тиогидразида), образованную с использованием способа получения раствора.
40 В различных вариантах осуществления настоящего изобретения органический
растворитель способен смешиваться с водой. Органический растворитель, как
правило, может быть выбран из C1-C4 алифатического спирта (например –
метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и т.п.), C1-C4 алифатического кетона
45 (например – ацетона, метилэтилкетона, 2-бутанона и т.п.), C2-C4 простого
алифатического эфира (например – диэтилового эфира, дипропилового эфира,
диизопропилового эфира и т.п.), C2-C4 простого циклоалифатического эфира
50 (например – тетрагидрофурана, диоксана и т.п.), диметилформамида,

диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, гликоля (например – этиленгликоля, пропиленгликоля, тетраметиленгликоля и т.п.), простого алкилгликолевого эфира (например – этиленгликоля диметилового эфира и т.п.) и ацетонитрила. Более
5 типично, органический растворитель может быть выбран из метанола, этанола, пропанола (например – 1-пропанола, 2-пропанола), бутанола (например – 1-бутанола, *трет*-бутилового спирта и т.п.), ацетона, тетрагидрофурана и метилэтилкетона. Предпочтительно, органический растворитель может быть выбран
10 из метанола, этанола, ацетона и метилэтилкетона.

В контексте данной заявки органический антирастворитель – это растворитель, который при добавлении к раствору, полученному посредством
15 объединения основания, бис-(тиогидразидамида) и органического растворителя, вызывает осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида) из раствора. В типичном случае органический антирастворитель может быть выбран из C5-C10 алкана (например – пентана, петролейного эфира, гексана, гептана, октана, изооктана и
20 т.п.), C5-C10 циклоалкана (например – циклогексана, цикlopentана и т.п.), C3-C10 сложного алкилового эфира (например – этилацетата, пропилацетата, метилбутирата и т.п.), C3-C10 простого алкилового эфира (например – метилэтилового эфира, диэтилового эфира, метилпропилового эфира и т.п.),
25 бензола, толуола и ксилола. В более типичном случае, органический антирастворитель может быть выбран из диэтилового эфира, дипропилового эфира (при этом пропил может быть 1-пропилом или 2-пропилом), метилпропилового эфира, этилпропилового эфира, метил-*трет*-бутилового эфира, метилацетата, этилацетата, пропилацетата, пентана, гексана, циклогексана, гептана и петролейного эфира. В некоторых вариантах осуществления настоящего
30 изобретения органическим антирастворителем может быть C5-C10 алкан или C5-C10 циклоалкан. В различных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения органическим антирастворителем может быть гептан; или органическим антирастворителем может быть диэтиловый эфир или этилацетат. В
40 различных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения органическим антирастворителем может быть метил-*трет*-бутиловый эфир.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения нейтральный бис-(тиогидразидамид) может быть достаточно плохо растворимым в
45 органическом растворителе, поэтому он образует с ним смесь, тогда как добавление к смеси основания позволяет получить раствор бис-(тиогидразидамида). В типичном случае раствор бис-(тиогидразидамида) может быть прозрачным. Обычно на
50 каждый литр органического растворителя добавляют от 0,25 до 2,5 молей

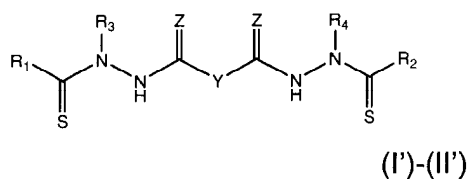
нейтрального бис-(тиогидразидамида), или, в типичном случае, на каждый литр органического растворителя добавляют от 0,75 до 1,5 молей нейтрального бис-(тиогидразидамида). Предпочтительно на каждый литр органического растворителя добавляют примерно 1 моль нейтрального бис-(тиогидразидамида).

В контексте данного изобретения «раствор бис-(тиогидразидамида)», образованный из органического растворителя, нейтрального бис-(тиогидразидамида) и оснoвания, может включать один или несколько видов соединений, например – нейтральный бис-(тиогидразид)амид, моносоль бис-(тиогидразидамида), дисоль бис-(тиогидразидамида) и т.п.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения органическим растворителем является этанол. Предпочтительно, основанием является примерно 2-5-молярный раствор гидроксида натрия, или, более предпочтительно, примерно 2-2,5 молярный раствор.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения органическим растворителем является ацетон. Предпочтительно, основанием является примерно 2-5-молярный раствор этоксида натрия в этаноле или, более предпочтительно, примерно 2-2,5 молярный раствор.

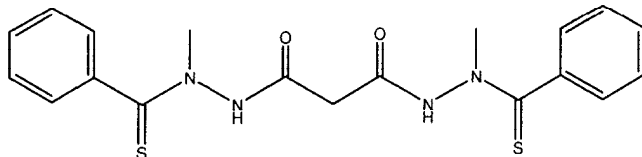
Дисоли бис-(тиогидразидаминов), полученные согласно настоящему изобретению – это соли, описанные в данной заявке, включая соли, изображаемые Структурными Формулами (I)-(V). Нейтральные бис-(тиогидразид)амиды, используемые в описанном способе для получения дисолей, изображаемых Структурными Формулами (I)-(II), могут быть представлены приведенными ниже Структурными Формулами (I')-(II'), при этом переменные величины имеют те же значения и предпочтительные значения, что и в Структурных Формулах (I)-(II), соответственно:



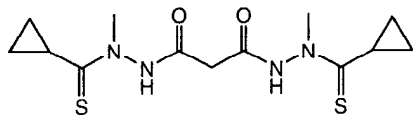
Таким образом, в контексте настоящего изобретения нейтральный бис-(тиогидразидамид) содержит, по меньшей мере, два атома водорода (например, атомы водорода, соединенные с атомами азота в Структурных Формулах (I) и (II)), которые могут реагировать с описанными выше основаниями с образованием дисоли.

В Структурной Формуле (I) M^+ является фармацевтически приемлемым одновалентным катионом. M^{2+} является фармацевтически приемлемым двухвалентным катионом, как описано выше.

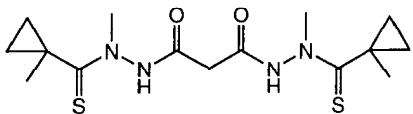
В различных предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения органическим растворителем может быть ацетон; основанием может быть раствор этоксида натрия в этаноле; органическим растворителем может быть этанол; основанием может быть водный раствор гидроксида натрия; антирастворителем может быть гептан; нейтральный бис-(тиогидразидамид) может иметь формулу:



и/или нейтральный бис-(тиогидразидамид) может иметь формулу:



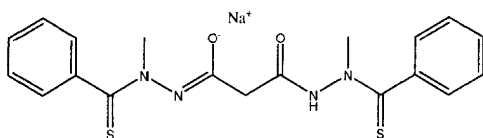
или



Настоящее изобретение далее иллюстрируется примерами, которые никоим образом его не ограничивают.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

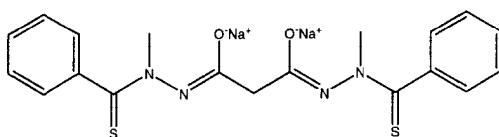
Пример 1. Натрия 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразоно)-этанолат: Соединение (3)



К перемешиваемому прозрачному раствору N-малонил-бис(N'-тиобензоил-N'-метилгидразида) (2 г) в ТГФ (25 мл) был добавлен амид натрия (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Осажденный продукт собрали посредством фильтрации и промыли ТГФ и эфиром. Полученное твердое вещество сушили под вакуумом (0,1 мм рт. ст.) в течение 12 часов. Было получено светло-желтое твердое вещество в количестве 1,53 г.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 2,2-2,7 (m, 2H), 3,1-3,7 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10 H). Элементарный аналитический расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}_2 \cdot 0,55\text{H}_2\text{O}$: C 52,75%, H 4,66%, N12,98%; обнаружено: C 52,42%, H 4,41%, N 13,07%.

Пример 2. Динатрий 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразино)-этанолат: Соединение (1)

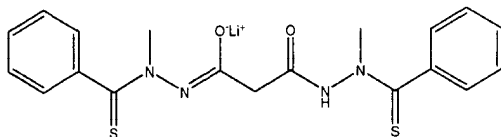


Способ А: К перемешиваемому прозрачному раствору NaOH (0,358 г, 8,95 ммоль) в H_2O был добавлен N-малонил-бис(N'-тиобензоил-N'-метилгидразид) (1,79 г, 4,48 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор был профильтрован, затем фильтрат был охлажден в бане с сухим льдом/ PrOH с последующей лиофильной сушкой с получением Соединения 1 в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 2,15 (s, 2H), 3,45 (s, 6H), 7,0-7,2 (m, 6 H), 7,2-7,4 (m, 4H). Элементарный аналитический расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ (457,22): C 49,91; H 4,29; N12,26; обнаружено: C 49,95; H 4,17; N12,05.

Способ В: К перемешиваемому раствору N-малонил-бис(N'-тиобензоил-N'-метилгидразида) (0,92 г) в ТГФ (15 мл) был добавлен раствор NaOH (0,184 г) в MeOH (15 мл). После 15-минутного перемешивания при комнатной температуре полученный раствор сконцентрировали и осадили эфиром с получением после фильтрации 1 г светло-оранжевого порошка. Физические данные осажденного вещества соответствуют данным, полученным в Способе А.

Пример 3. Лития 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразино)-этанолат: Соединение (4)



5

10

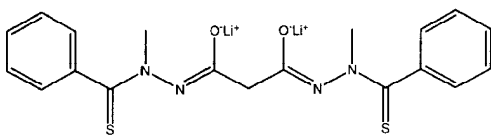
К раствору N-малонил-бис(N'-тиобензоил- N'-метилгидразида) (8 г, 20 ммоль) в ТГФ (90 мл) был добавлен лития диизопропиламид (ЛДА) (20 ммоль, 2М в смеси гептана/ТГФ/этилбензола) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 2 часов. Осадок собрали, промыли EtOAc и высушили с получением монолитиевой соли N-малонил-бис(N'-тиобензоил-N'-метилгидразида) (6,5 г).

15

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.д.), 7,71-7,32 (m, 10H), 3,72-2,73(m, 9H).

Пример 4. Дилитий 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразоно)-этанолат: Соединение (5)

20



25

Соединение 5 было получено согласно способу, описанному в Примере 3, за исключением того, что вместо одного эквивалента было использовано 2 эквивалента ЛДА.

30

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.д.): 7,61-7,12 (m, 10H), 3,82-2,29(m, 8H).

Пример 5. Этанолamina 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразоно)-этанолат: Соединение (6)

35

Соединение моноэтаноламина было получено сходным образом с Примером 3, за исключением того, что вместо ЛДА был использован один эквивалент этаноламина.

40

¹H-ЯМР 4783 (ДМСО-d₆) δ (м.д.): 7,72-7,33 (m, 10H), 3,80-2,63(m, 13H).

Пример 6. Диэтаноламина 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразоно)-этанолат: Соединение (7)

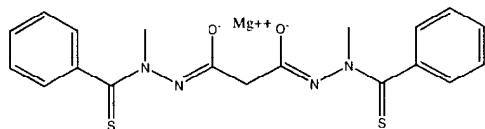
45

Диэтаноламиновое соединение (ДЭА) было получено сходным образом с Примером 3, за исключением того, что было использовано два эквивалента этаноламина вместо одного эквивалента ЛДА.

50

¹H-ЯМР 4783 (ДМСО-d₆) δ (м.д.): 7,69-7,31 (m, 10H), 3,78-2,64 (m, 16H)

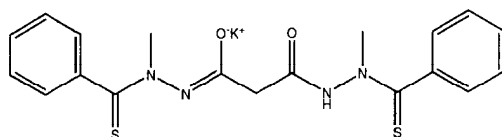
Пример 7. Магния 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразино)-этанолат: Соединение (8)



рН суспензии MgO (440 мг, 1,1 ммоль, 15 мл) в воде был доведен до 2-3 с получением прозрачного раствора. К этому раствору был добавлен дилитий 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразино)-этанолат (1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 часов. Образовавшийся осадок собрали и промыли водой, после чего высушили с получением магниевой соли (2,1 г).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ (м.д.): 7,68-7,32 (m, 10H), 3,98-2,49(m, 8H).

Пример 9. Монокалия 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиобензоилгидразино)-этанолат: Соединение (10)



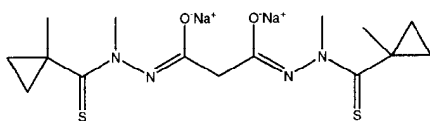
N-малонил-бис(N'-тиобензоил-N'-метилгидразид) (микролизированный) в количестве 5,006 г (12,5 ммоль) был суспензирован в 70 мл абсолютного этанола. В эту суспензию при перемешивании было добавлено 12,4 мл (1 эквивалент) 1,008 N раствора гидроксида калия в метаноле. Полученный раствор был профильтрован через стеклянный акродиск (Gelman) и сконцентрирован до примерно 5 мл. В этот концентрированный раствор было добавлено 5 мл этилацетата, после чего был добавлен безводный эфир до помутнения полученного раствора. Раствор оставили для кристаллизации на ночь. Затвердевший осадок разрыхлили шпателем, отфильтровали, два раза промыли безводным эфиром и высушили под вакуумом при 50 °C с получением монокалийевой соли в виде светло-желтого твердого вещества (4,05 г, 70%).

^1H ЯМР (DMCO- d_6) (смесь таутомеров): δ (м.д.): 7,4-7,25, 7,22 (m, 10H), 3,60, 3,45 и 3,19 (синглеты, 6H), 2,78, 2,39 и 1,96 (синглеты, 3H). ИК-спектроскопия (KBr): 1686s, 1572, 1478 cm^{-1} . Аналитический расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{O}$: C, 49,98; H, 4,64; K, 8,56; N, 12,27. Обнаружено: C, 49,99; H, 4,51; K, 8,67; N, 11,91.

мелких частиц твердого вещества. Раствор был оставлен на 1 час для завершения осаднения. Осадок был отфильтрован, два раза промыт смесью эфира:ТГФ (2:1; объем/объем), затем один раз промыт безводным эфиром и высушен под вакуумом при 50 °С с получением указанной в заголовке соли в виде светло-желтого порошка (2,14 г, 85%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) (смесь таутомеров): δ (м.д.): 7,4-7,35, 7,24-7,19 (м, 10H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,40-3,37 (м, 2H), 3,60, 3,45 и 3,19 (синглеты, 6H), 3,10 (м, 9H), 2,64, 2,32 и 2,06 (синглеты, 3H). ИК-спектроскопия (KBr): 1686s, 1586s, 1482s cm^{-1} .

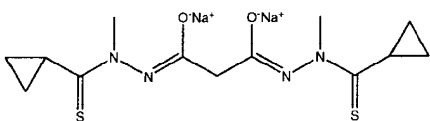
Пример 12. Динатрий 2-(N'-метил-N'-тио-1-метилциклопропил-гидразинокарбонил)-1-(метил-тио-1-метилциклопропилгидразоно)-этанолат:
Соединение (12)



В перемешиваемый прозрачный раствор NaOH (24,7 мг, 0,62 ммоль) в H_2O (5 мл) при комнатной температуре был добавлен N-малонил-бис(N'-тио-1-метилциклопропил-N'-метилгидразид) (110 мг, 0,31 ммоль). Полученный раствор был профильтрован, затем фильтрат охладили на бане с сухим льдом/PrOH, после чего лиофилизировали с получением Соединения (12) в виде твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 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).

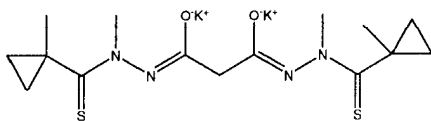
Пример 13. Динатрий 2-(N'-метил-N'-тиоциклопропилгидразинокарбонил)-1-(метил-тиоциклопропилгидразоно)-этанолат: Соединение (13)



Динатриевое соединение было получено способом, сходным с использованным в Примере 12.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 0,45 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 2,61 (s, 2 H), 2,70 (m, 1H), 3,41 (s, 6H).

Пример 14. Дикалий 2-(N'-метил-N'-тио-1-метилциклопропил-гидразинокарбонил)-1-(метил-тио-1-метилциклопропилгидразино)-этанолат:
Соединение (14)



Дикалиевое соединение было получено способом, сходным со способом, использованным в Примере 12, за исключением того, что вместо NaOH был использован KOH.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 0,39 (m, 4H), 0,82 (m, 4H), 1,18 (s, 6 H), 2,60 (s, 2H), 3,38 (s, 6H).

Пример 15. Дисоли бис-(тиогидразидамидов) имеют гораздо большую растворимость, чем соответствующие моносоли и нейтральные формы

Соединение взвешивали и добавляли к нему воду так, чтобы конечная концентрация соединения была равна примерно 100 мг/мл. Затем смесь хорошо взбалтывали и обрабатывали ультразвуком (примерно 5-10 мин при примерно 50 °C). Если добавленное количество соединения полностью растворялось, к раствору добавляли дополнительные количества соединения, а смесь хорошо взбалтывали и обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока не образовывалась суспензия. Затем суспензию фильтровали через фильтр с диаметром пор, равным 0,2 мкм. Профильтрованный раствор разбавляли ДМСО. Затем смесь анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с целью определения концентрации соединения.

Система для проведения ВЭЖХ состояла из хроматографа модели HP 1100 (Agilent, Вилмингтон, Делавэр), оборудованного четырехкамерным насосом модели 1100, автоматическим пробоотборником модели 1100, детектором с диодной матрицей модели 1100 для УФ-детекции на длине волны 280 нм. ВЭЖХ-анализ выполняли с использованием градиентной мобильной фазы, состоявшей из ацетонитрила и воды и содержавшей 0,1% муравьиной кислоты. Мобильные фазы дегазировали и фильтровали через аппарат для фильтрации растворителей и подавали насосом с постоянной скоростью, равной 1,0 мл/мин. Разделение проводили на аналитической колонке XTerra MS C18 с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 150 мм (Waters Corp., Милфорд, Массачусетс, США), оборудованной предколоночным фильтром (XTerra MS C18, 3,9 мм x 20 мм). Температуру колонки

поддерживали равной 40 °С. Сбором данных и настройками прибора управляли с помощью программного обеспечения HP Chemostation (версия 8.03).

Данные по растворимости всех исследованных соединений приведены ниже в Таблице 1.

Таблица 1. Данные по растворимости

Образцы	Соли	Соединение	Растворимость в воде (мг/мл)
A	-	Нейтральная форма соединения 1	< 0,1
B	2Na ⁺	1	> 1000
C	Li ⁺	4	53,5
D	2Li ⁺	5	626,0 (>500)
E	Na ⁺	3	52,8
F	2K ⁺	2	> 1000
G	K ⁺	10	41,2
H	Ca ²⁺	9	18,9
I	ЭА ⁺	6	51,5
J	2 ЭА ⁺	7	231,1 (> 200)
K	Mg ²⁺	8	43,5
L	Холин ⁺	11	264,0 (>200)
M	2Na ⁺	12	> 1000
N	2Na ⁺	13	> 1000
O	2K ⁺	14	> 1000

Как можно видеть из Таблицы 1, дисоли бис-(тиогидразидамидов), например – Соединения 1, 2, 5, 7, 12, 13 и 14, обладали значительно большей растворимостью в воде, чем соответствующие нейтральные соединения или моносоли. В частности, Соединения 1 и 2 продемонстрировали значительно большую растворимость в воде, чем соответствующие нейтральные формы. Сходным образом, дисоли, Соединения 1, 2, 5 и 7, продемонстрировали значительно большую растворимость в воде, чем соответствующие моносоли, Соединения 3, 4, 6 и 10.

Пример 16. Дисоли бис-(тиогидразидамидов) имеют гораздо большую биодоступность, чем соответствующие моносоли и нейтральные формы

А) Процедура исследования фармакокинетики на собаках

Взрослых собак-биглей перед исследованием акклиматизировали, по меньшей мере, в течение одной недели, кормили лабораторным кормом и водой по потребности и содержали в помещениях с регулируемой температурой и влажностью. Соединения приготавливали в виде раствора для внутривенного введения или в виде капсул для перорального введения. Для исследования были использованы три собаки. Соединения вводили внутривенно через вену головы или через желудочный зонд. Дозу регулировали в зависимости от веса животного. Пробы крови забирали через интервалы, равные 5, 10 и 30 минутам и 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часам (например) после введения соединения, и после центрифугирования (5000 об/мин, 8 мин) из проб цельной крови получали пробы плазмы. Содержание соединения в плазме измеряли посредством жидкостной хроматографии с помощью tandemного масс-спектрометра (ЖХ/МС/МС) после экстракции 50 мкл этих проб посредством осаждения белка с использованием ацетонитрила. Концентрацию соединения определяли по стандартной кривой (зависимость концентрации от площади пика), полученной посредством той же процедуры экстракции из контрольной плазмы. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали с использованием модифицированного трапециoidalного метода. Часть площади под кривой от последней измеряемой концентрации в плазме до бесконечности определяли по формуле C/k , где k получали посредством регрессионного анализа по методу наименьших квадратов логарифмической регрессии точек «концентрация-время», а C представляет собой последнюю измеряемую концентрацию в плазме. Биодоступность рассчитывали как AUC_{po}/AUC_{iv} .

Б) Биоаналитический способ определения Соединений (1) и (2) в плазме при помощи ЖХ/МС/МС

Соединения (1) и (3) и их внутренний стандарт экстрагировали из гепаринизированной плазмы посредством осаждения белка ацетонитрилом. Хроматографию проводили на колонке XTerra (Waters, размер частиц: 5 мкм; длина 100 мм x внутренний диаметр 3,0 мм) с использованием смеси ацетонитрила, воды и муравьиной кислоты. Анализ выполняли на tandemном масс-спектрометре Sciex API 365 с центробежным ионно-распылительным устройством. Отрицательные ионы измеряли с использованием режима мониторинга множественных реакций (MRM) при m/z 399,0 \rightarrow 165,1. Время прогона составляло 9 мин на образец, и Соединения (1) и (3) определяли количественно по площади пиков с использованием графика $1/X^2$ -взвешенной линейной регрессии по методу наименьших квадратов.

Данные по биодоступности каждого из исследованных соединений приведены ниже в Таблице 2. Как можно видеть в Таблице 2, дисоль, Соединение (1), продемонстрировала значительно большую биодоступность, чем соответствующее нейтральное соединение или моносоль, Соединение (3).

Таблица 2. Данные по биодоступности

Пробы	Соли	Соединения	Биодоступность (%)
1	-	Нейтральная форма соединения 1)	4,8
2	2Na ⁺	1	80
3	Na ⁺	3	35

Пример 17. Способ получения динатриевых солей

I. Общий способ

Примерно 50 ммоль нейтральной формы соединения согласно настоящему изобретению суспензируют в 50 мл ацетона. Примерно 2,04 эквивалента NaOH растворяют в этаноле с получением 38 мл 21%-ного раствора. Раствор NaOH добавляют к суспензии соединения, поддерживая температуру около 0 °C. Смесь перемешивают в течение примерно 20 минут с получением прозрачного раствора, затем добавляют примерно 1,2 мл воды. Раствору предоставляют возможность согреться до комнатной температуры и добавляют примерно 400 мл гептана. Раствор перемешивают в течение примерно 12 часов и собирают образовавшийся осадок посредством фильтрации.

Осадок добавляют к примерно 60 мл ацетона и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, затем собирают его посредством фильтрации и сушат под вакуумом в течение 1 часа при примерно 50 °C с получением чистой динатриевой соли соединения.

II. Получение динатрий 2-(N'-метил-N'-тиобензоилгидразинокarbонил)-1-(метилтиобензоилгидразино)-этанолата: Соединение (1)

Соединение (1) получали с использованием вышеописанного общего способа. Аналитические данные были следующими:

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

Элементный анализ: Рассчитано для $C_{19}H_{20}N_4Na_2O_2S_2$: С 49,34, Н 4,36, N 12,11, S 13,87; обнаружено С 49,28, Н 4,18, N 11,91, S 13,63

5
Примеры 18-20: Получение раствора динатрий бис-(тиогидразидамида)

Образец бис-(тиогидразидамида) (Соединение 1, 15 граммов) объединили с 40 мл абсолютного этанола с получением смеси в виде суспензии. При перемешивании при комнатной температуре к смеси добавили водный раствор гидроксида натрия (3,0 граммов NaOH в 3,0 мл H_2O), и смесь охладили так, чтобы ее температура не превышала 35 градусов С. Емкость, из которой добавили водный раствор гидроксида натрия, промыли 1 мл воды и 5 мл этанола, и промывные жидкости добавили к смеси. После добавления смесь перемешивали в течение 110 минут. Полученный желтый раствор динатрий бис-(тиогидразидамида) разделили на три равные части для следующих примеров.

20
Пример 18. 63%-ный выход динатриевой соли бис-(тиогидразидамида)

Третью часть вышеуказанного желтого раствора динатрий бис-(тиогидразидамида) соединили с 17 мл метил-трет-бутилового эфира и перемешивали в течение 60 минут (осаждение началось менее чем через 30 минут). Образовавшуюся взвесь отфильтровали, промыли 10 мл смеси этилацетата и метил-трет-бутилового эфира в соотношении 1:1, затем – 5 мл этилацетата. Остаток растворителя удалили под вакуумом с получением 3,51 г (63%) динатриевой соли Соединения (1) в виде светло-желтого твердого вещества. Была заметна желтая примесь.

35
Пример 19. 87%-ный выход чистой динатриевой соли бис-(тиогидразидамида)

Третью часть вышеуказанного желтого раствора динатрий бис-(тиогидразидамида) соединили с 17 мл метил-трет-бутилового эфира и перемешивали в течение 60 минут (осаждение началось менее чем через 30 минут). К образовавшейся густой суспензии добавили еще 17 мл метил-трет-бутилового эфира и перемешивали в течение следующих 14 часов. Образовавшуюся взвесь отфильтровали, промыли 10 мл смеси этилацетата и метил-трет-бутилового эфира в соотношении 1:1, затем – 10 мл этилацетата. Остаток растворителя удалили под вакуумом с получением 4,84 г (87%) динатриевой соли Соединения (1) в виде светло-желтого твердого вещества. Не было видно желтой примеси.

Пример 20. 96%-ный выход чистой динатриевой соли бис-
(тиогидразидамида)

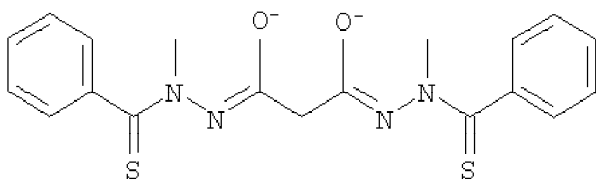
Третью часть вышеуказанного желтого раствора динатрий бис-
 (тиогидразидамида) соединили с 17 мл метил-трет-бутилового эфира и
 перемешивали в течение 60 минут (осаждение началось менее чем через 30 минут).
 К образовавшейся густой суспензии добавили еще 34 мл метил-трет-бутилового
 эфира и перемешивали в течение следующих 14 часов. Образовавшуюся взвесь
 отфильтровали, промыли 10 мл смеси этилацетата и метил-трет-бутилового эфира
 в соотношении 1:1, затем – 10 мл этилацетата. Остаток растворителя удалили под
 вакуумом с получением 5,35 г (96%) динатриевой соли Соединения (1) в виде
 светло-желтого твердого вещества. Не было видно желтой примеси.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было проиллюстрировано и
 описано со ссылками на предпочтительные варианты его осуществления,
 специалисту в данной области техники должно быть понятно, что могут быть
 произведены различные изменения в форме и деталях без отклонения от объема
 изобретения, охватываемого приведенной ниже формулой изобретения.

Формула изобретения

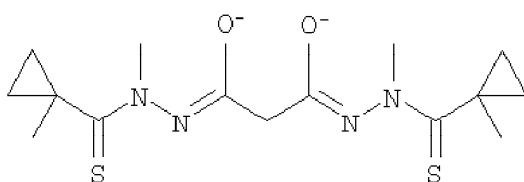
1. Соединение, представленное структурной формулой, выбранной из

$2M^+$ или M^{2+}



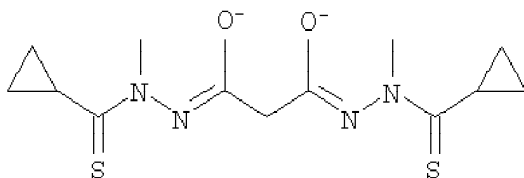
$2M^+$ или M^{2+}

; и



$2M^+$ или M^{2+}

,



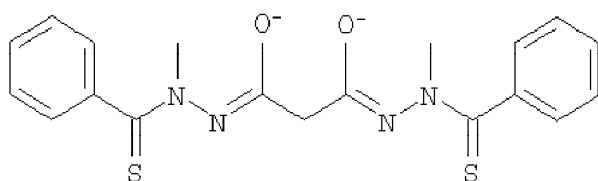
где M^+ выбран из Na^+ , Li^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, а M^{2+} выбран
 из Mg^{2+} и Ca^{2+} .

2. Соединение по п.1, где фармацевтически приемлемым катионом является Na^+
 или K^+ .

3. Соединение по п.1 формулы

2M⁺ или M²⁺

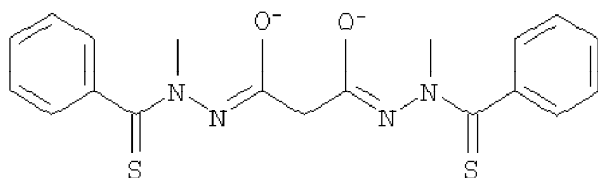
5



4. Соединение по п.1 формулы

M⁺ M⁺

10



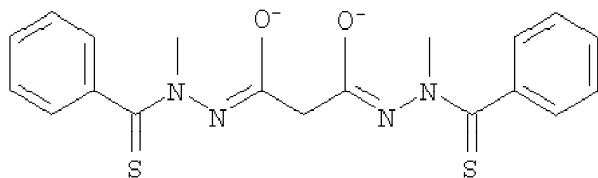
15

5. Соединение по п.4, где M⁺ является Na⁺ или K⁺.

6. Соединение по п.4 формулы

Na⁺ Na⁺

20



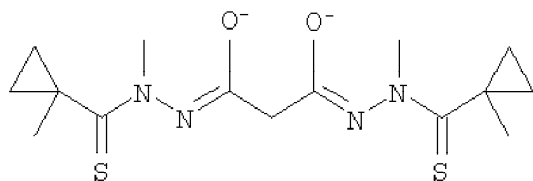
25

7. Соединение по п.1 формулы

Na⁺ Na⁺

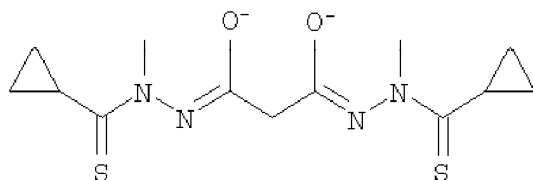
или

30



Na⁺ Na⁺

35



40

8. Фармацевтическая композиция для усиления противораковой активности паклитаксела, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

45

9. Способ лечения субъекта, больного раком, где рак выбран из группы, включающей меланому, рак молочной железы, лейкоз, миелоидный лейкоз, рак с множественной лекарственной устойчивостью, включающий в себя введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 совместно с паклитакселом.

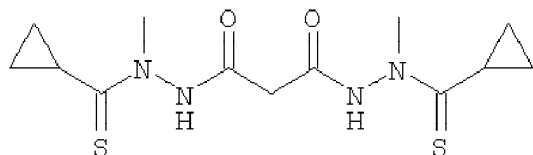
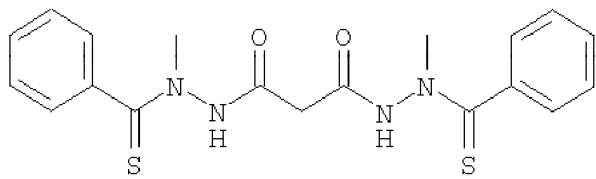
50

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что рак представляет собой меланому.

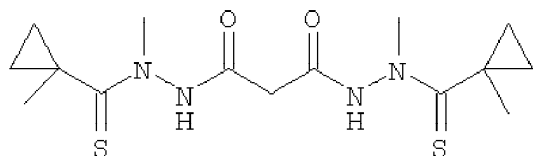
11. Способ получения соединения, охарактеризованного в любом из пп.1-7, включающий в себя стадии:

объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида), органического растворителя и основания с получением раствора бис-(тиогидразидамида); и

объединения полученного раствора и органического антирастворителя, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида) из раствора бис-(тиогидразидамида), где нейтральный бис-(тиогидразидамид) имеет следующую формулу:



или



12. Способ по п.11, отличающийся тем, что органический растворитель является растворителем, который способен смешиваться с водой.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из C1-C4 алифатического спирта, C1-C4 алифатического кетона, простого C2-C4 алифатического эфира, простого C2-C4 циклоалифатического эфира, диоксана, диметилформамида, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, гликоля, простого алкилгликолевого эфира и ацетонитрила.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из метанола, этанола и ацетона.

15. Способ по п.11, отличающийся тем, что основанием является амин, гидроксид аммония, гидроксид щелочного металла, C1-C6 алкоксид щелочного металла или амид щелочного металла.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что основанием является гидроксид натрия, метоксид натрия или этоксид натрия.

17. Способ по п.11, отличающийся тем, что основанием является гидрид щелочного металла, C1-C6 алкил щелочного металла или арил щелочного металла.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что основанием является гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, бутиллитий, бутилнатрий, бутилкалий, фениллитий, фенилнатрий или фенилкалий.

19. Способ по п.11, отличающийся тем, что органический антирастворитель выбран из C5-C10 алкана, C5-C10 циклоалкана, сложного C3-C10 алкилового эфира, простого C3-C10 алкилового эфира, бензола, толуола и ксилола.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что органическим антирастворителем является C5-C10 алкан или C5-C10 циклоалкан.

21. Способ по п.11, отличающийся тем, что нейтральный бис-(тиогидразидамид) по существу нерастворим в органическом растворителе.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что нейтральный бис-(тиогидразидамид) вначале объединяют с органическим растворителем с получением смеси, после чего к смеси добавляют основание с получением раствора бис-(тиогидразидамида).

23. Способ по п.21, отличающийся тем, что с каждым литром органического растворителя объединяют примерно от 0,25 до 2,5 молей нейтрального бис-(тиогидразидамида), причем используют примерно от 2 до 5 молярных эквивалентов основания.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что с каждым литром органического растворителя объединяют примерно 1 моль нейтрального бис-(тиогидразидамида).

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что органическим растворителем является этанол.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что основанием является примерно от 2 до 5 молярный водный раствор гидроксида натрия.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что органическим антирастворителем является диэтиловый эфир или этилацетат.

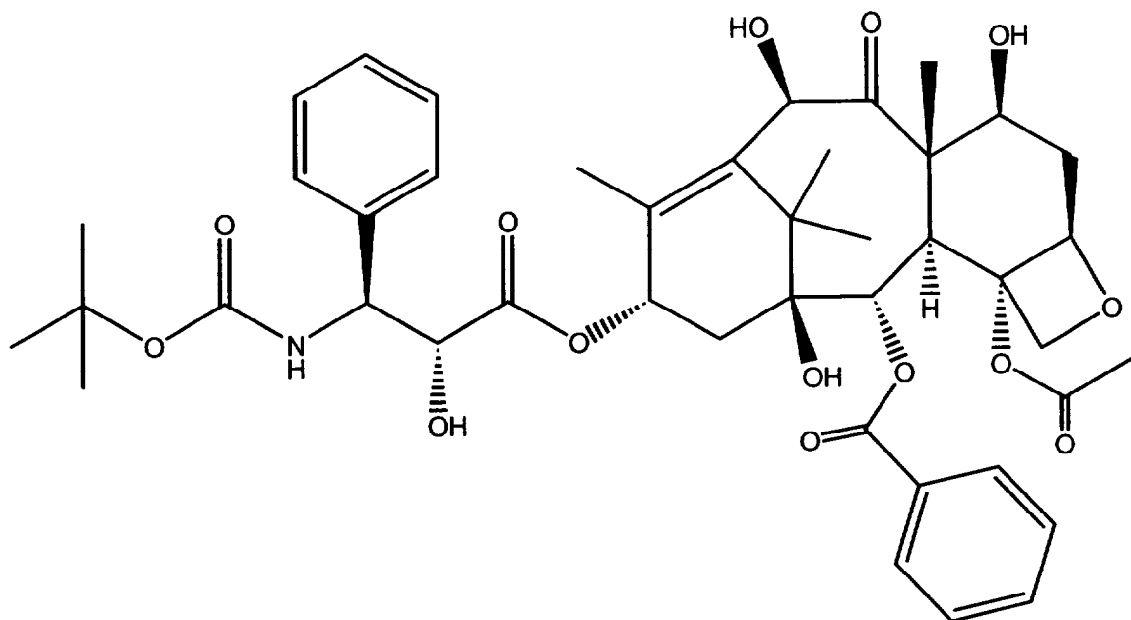
28. Способ по п.24, отличающийся тем, что органическим растворителем является ацетон.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что основанием является примерно от 2 до 5 молярный раствор этоксида натрия в этаноле.

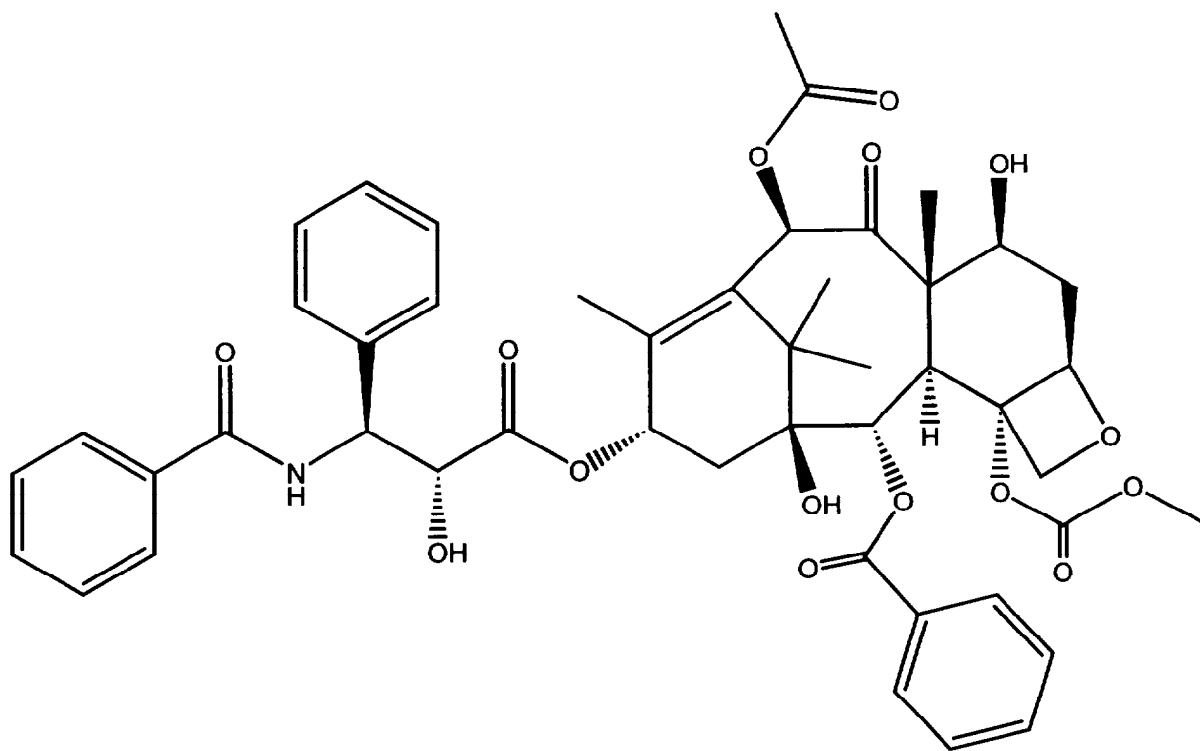
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что органическим антирастворителем является гептан.

31. Способ по п.11, включающий в себя стадии:
объединения нейтрального бис-(тиогидразидамида) и органического растворителя, выбранного из метанола, этанола, ацетона и метилэтилкетона, с получением смеси;

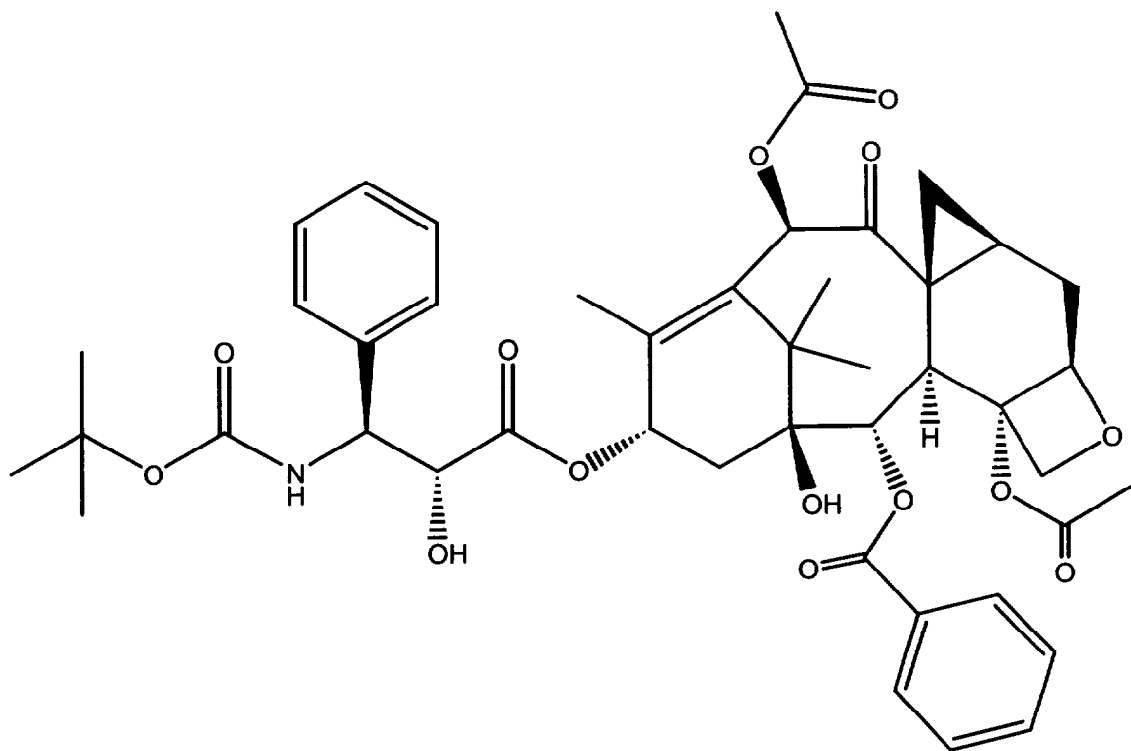
добавления к смеси по меньшей мере двух эквивалентов основания, выбранного из гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, метоксида калия, этоксида натрия и этоксида калия, с получением раствора бис-(тиогидразидамида); и
объединения полученного раствора и органического антирастворителя, выбранного из пентана, гексана, циклогексана, гептана, петролейного эфира, этилацетата и диэтилового эфира, посредством чего осуществляют осаждение дисоли бис-(тиогидразидамида) из раствора бис-(тиогидразидамида).



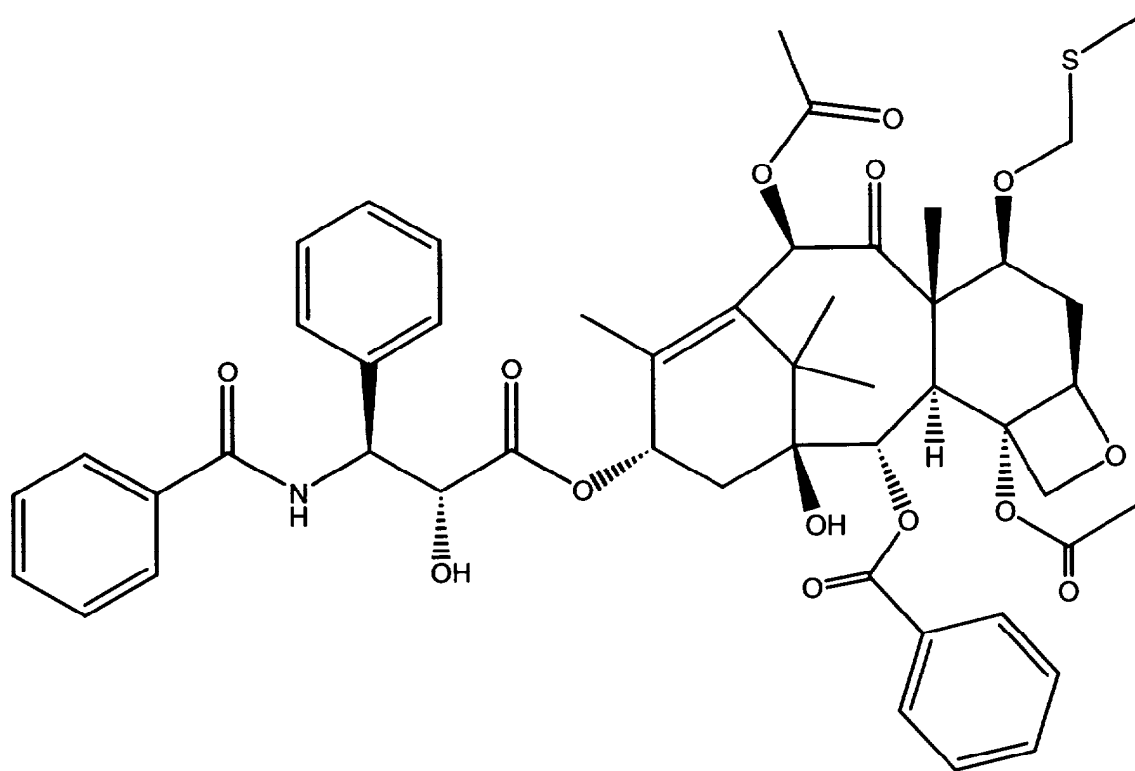
Фиг. 2



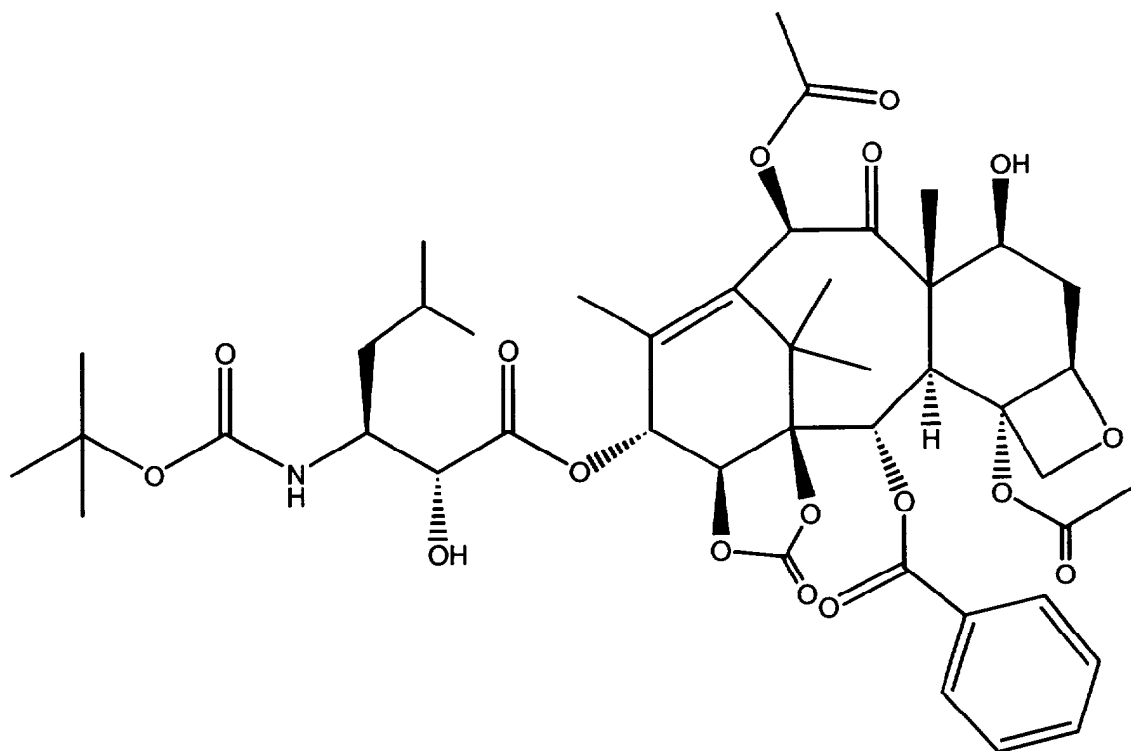
Фиг. 3



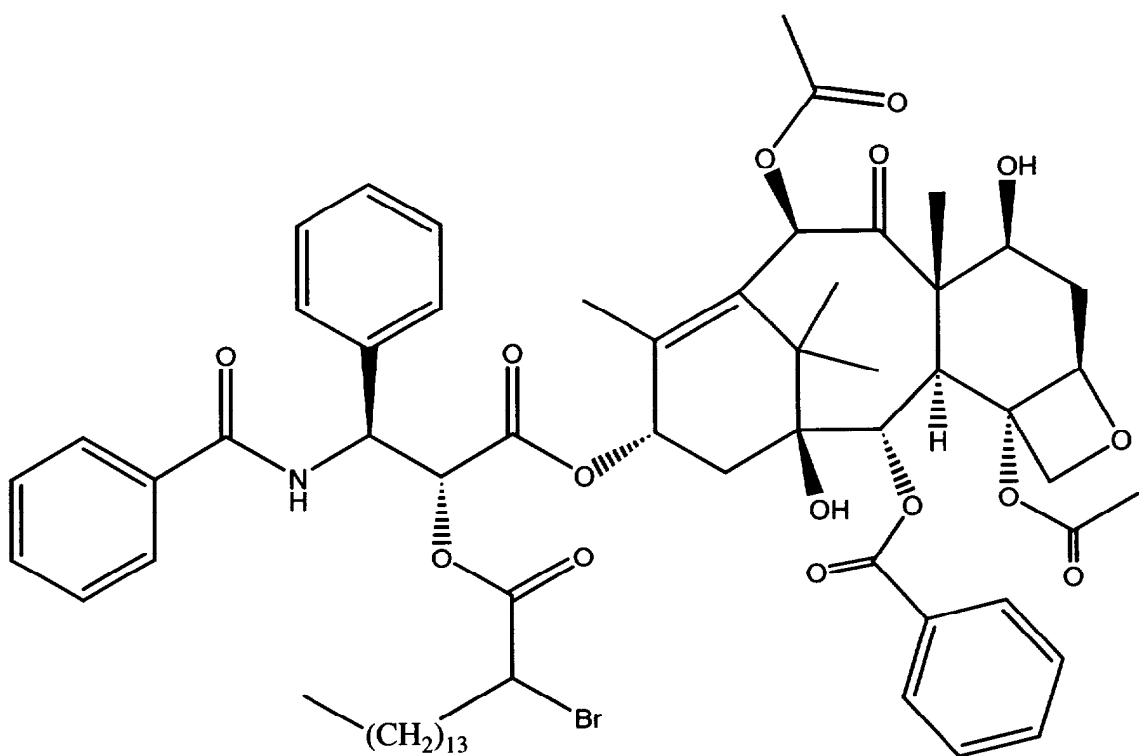
Фиг. 4



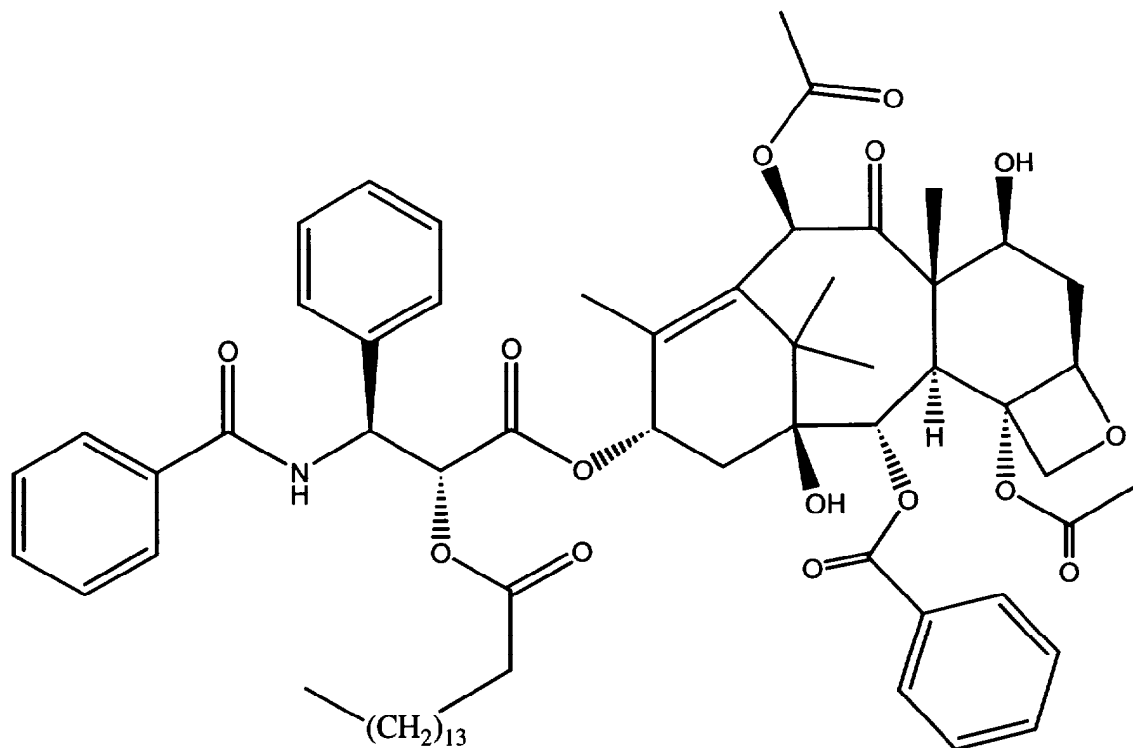
Фиг. 5



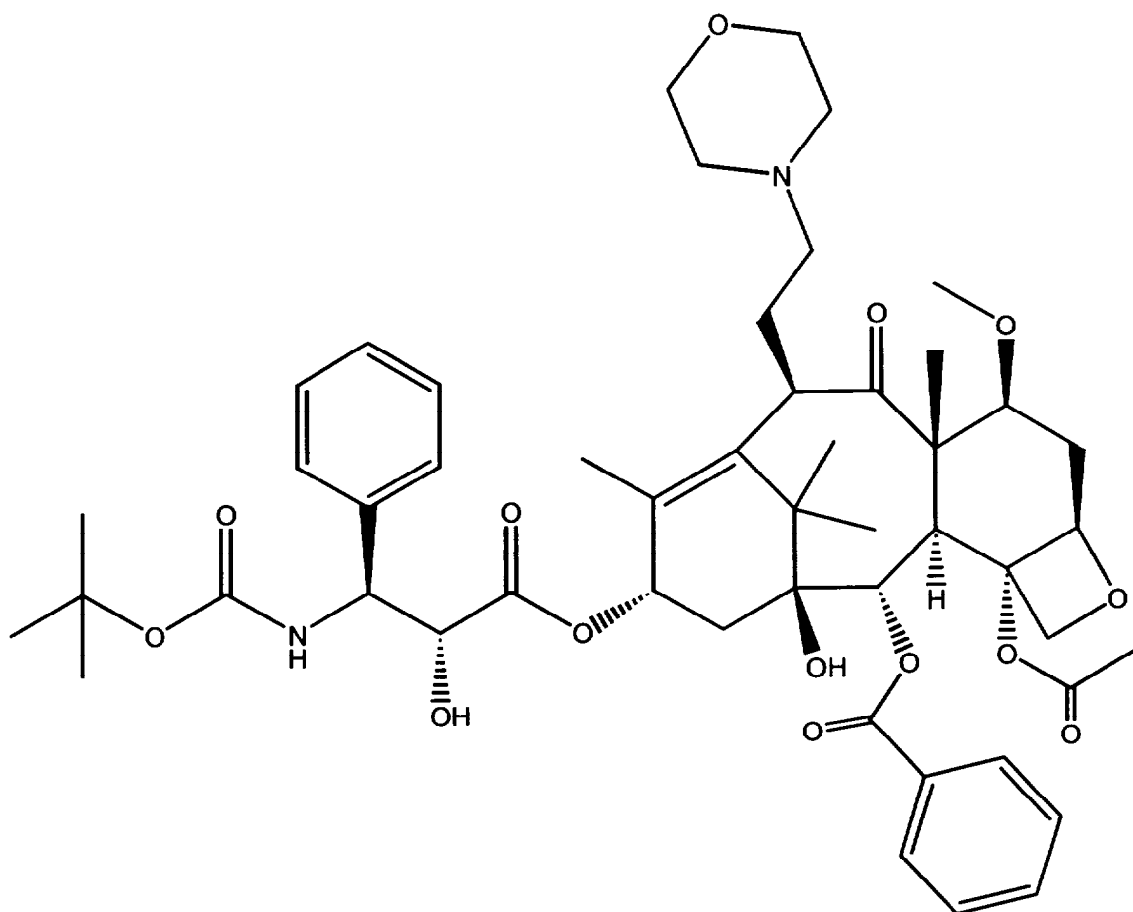
Фиг. 6



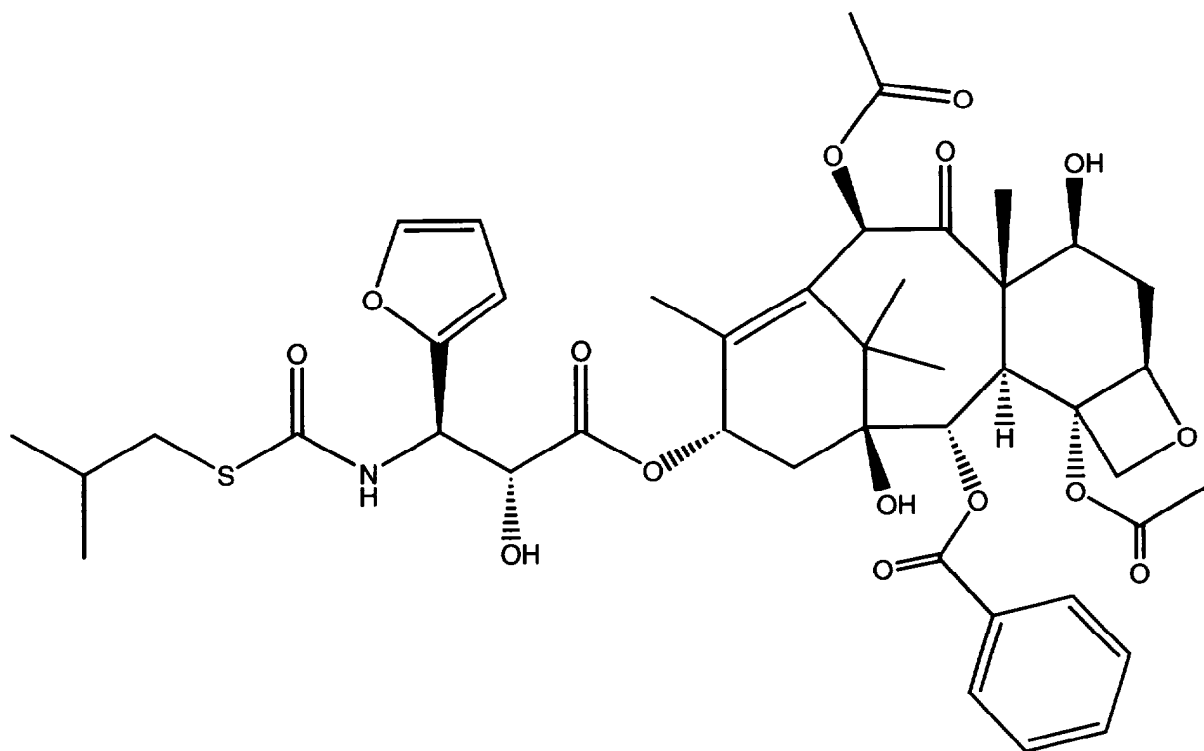
Фиг. 7



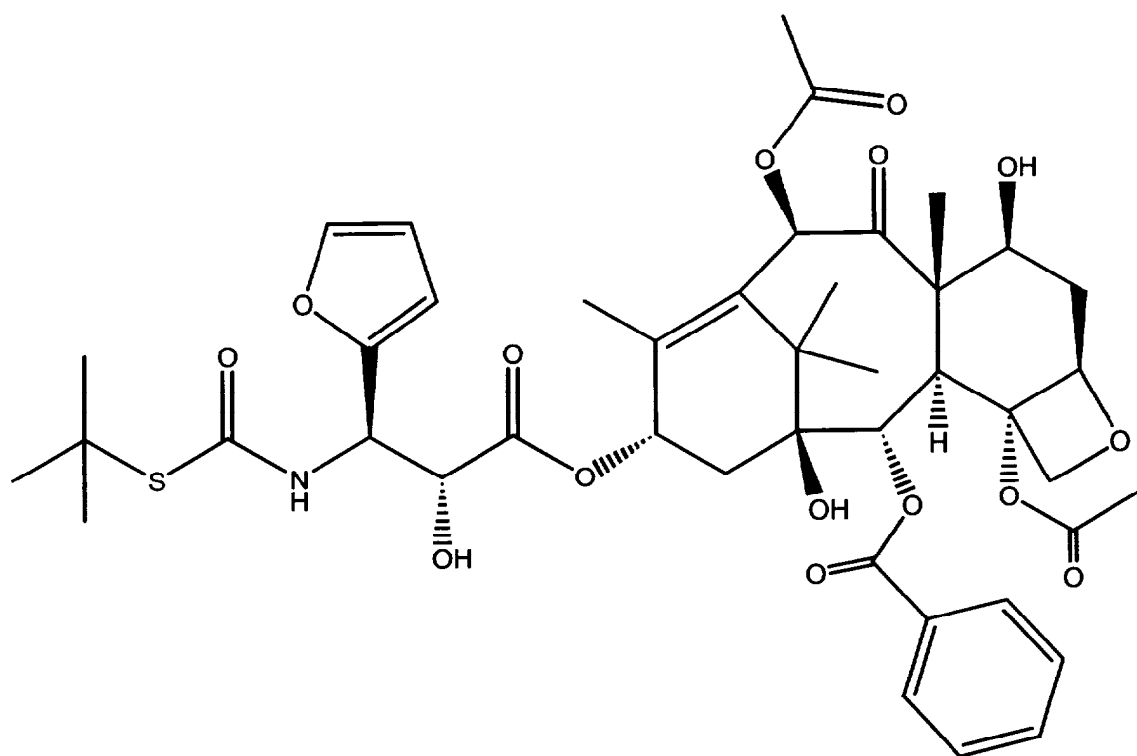
Фиг. 8



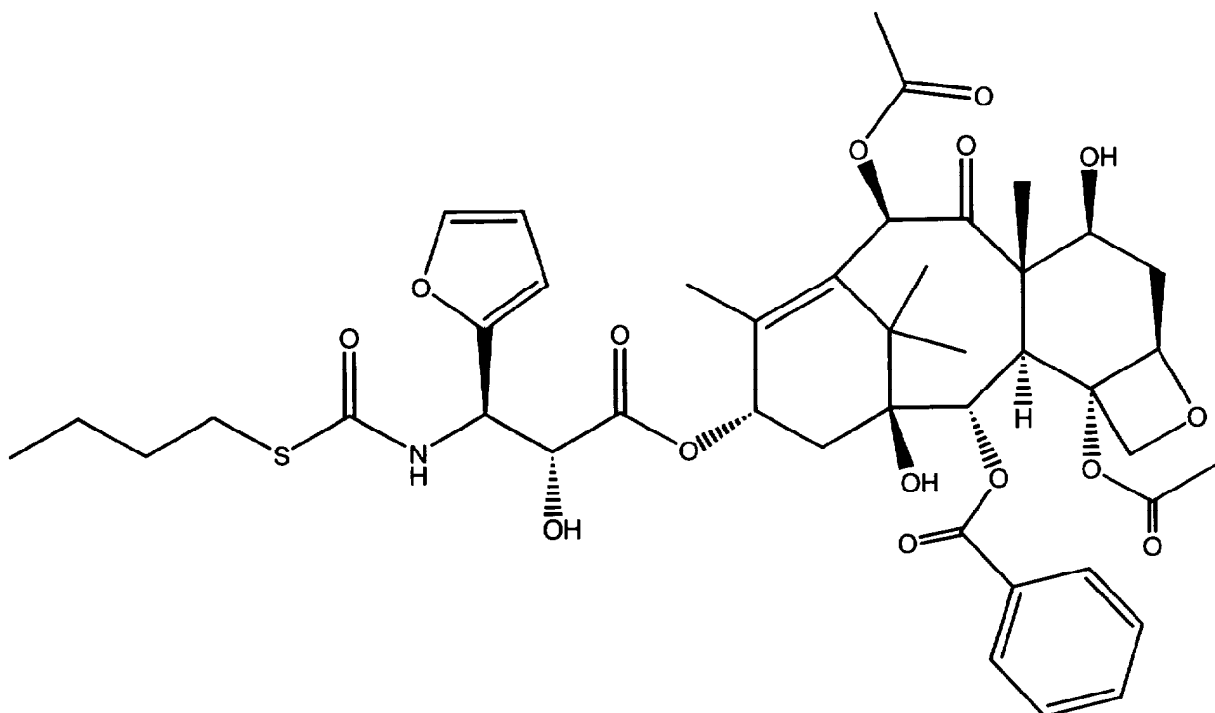
Фиг. 9



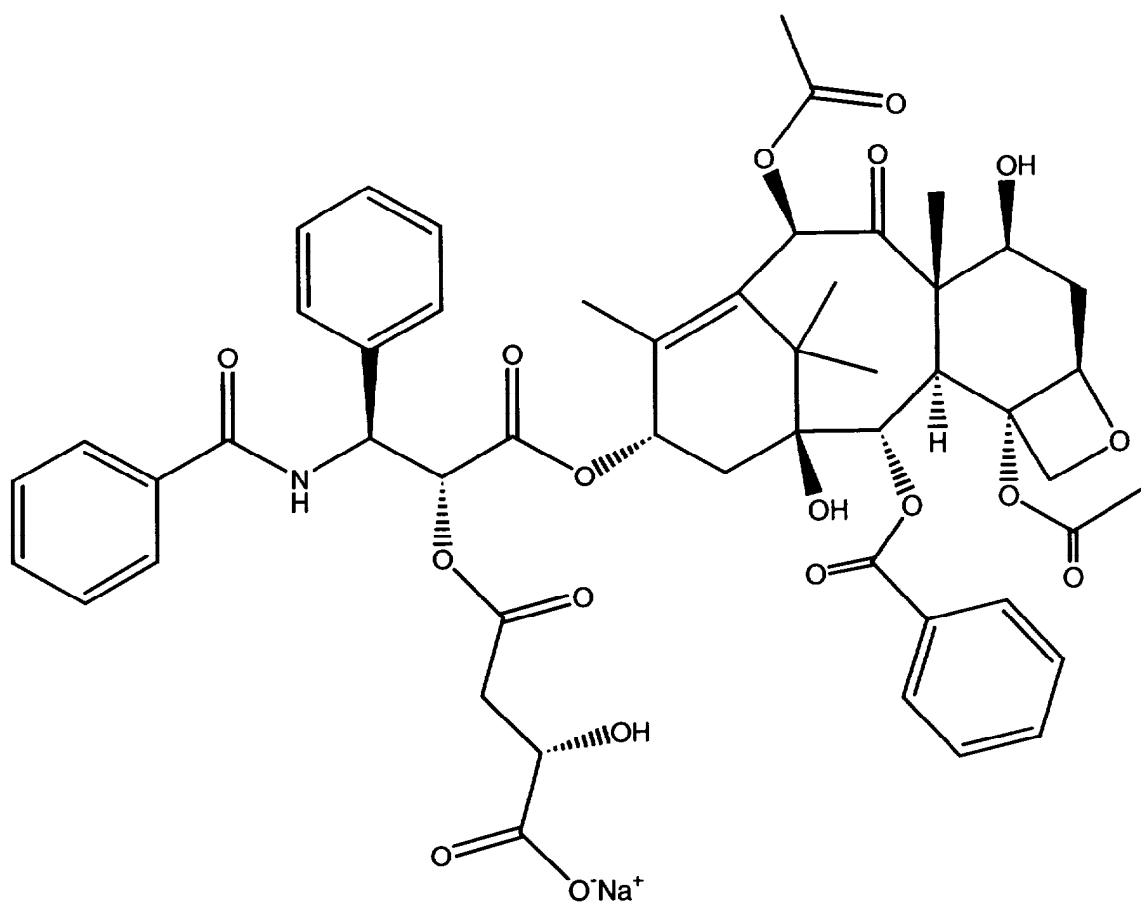
Фиг. 10



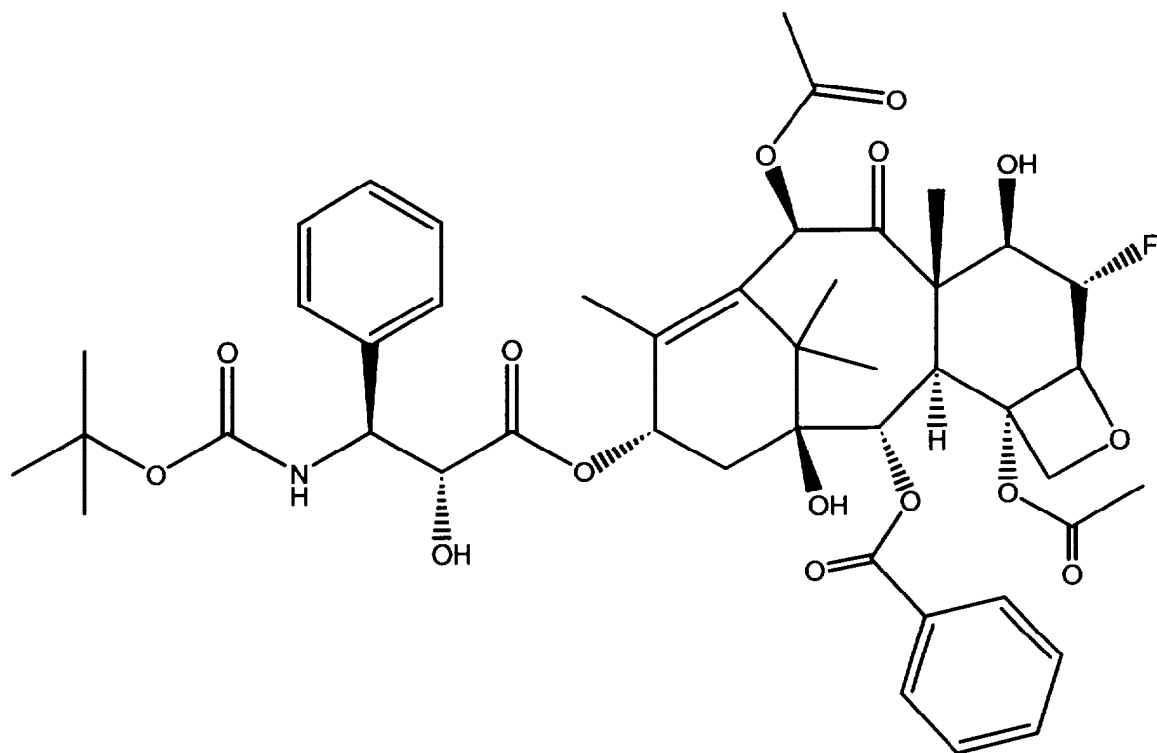
Фиг. 11



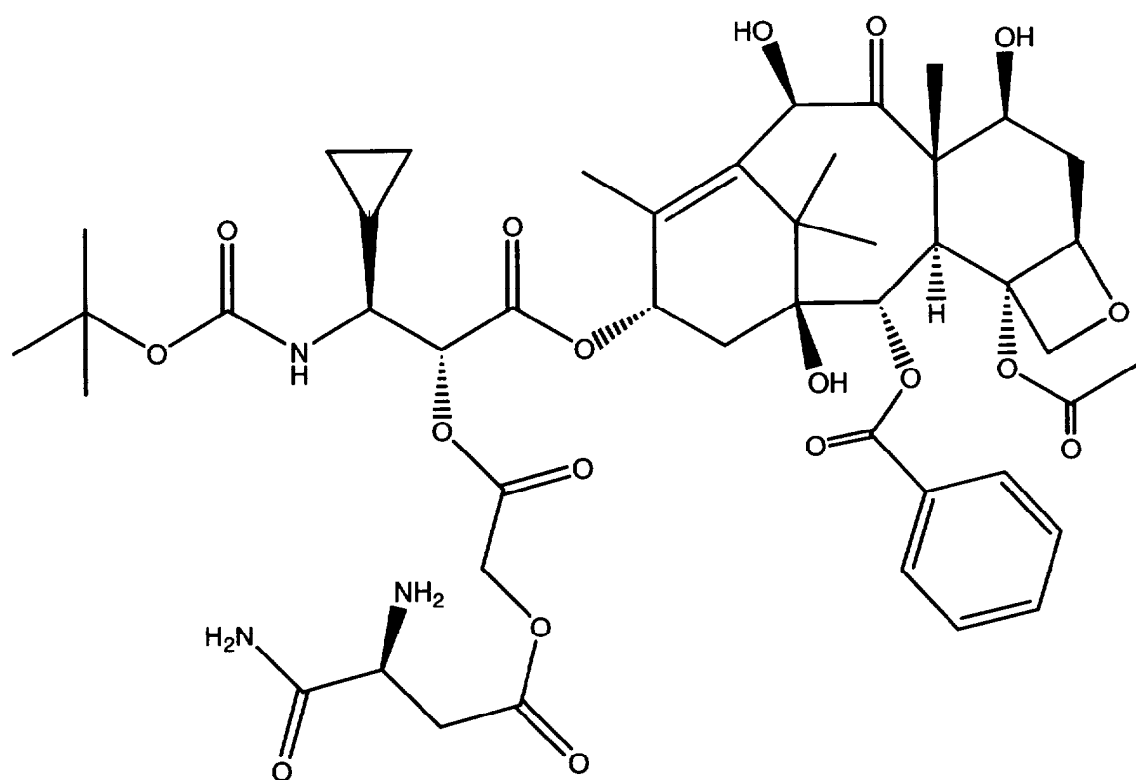
Фиг. 12



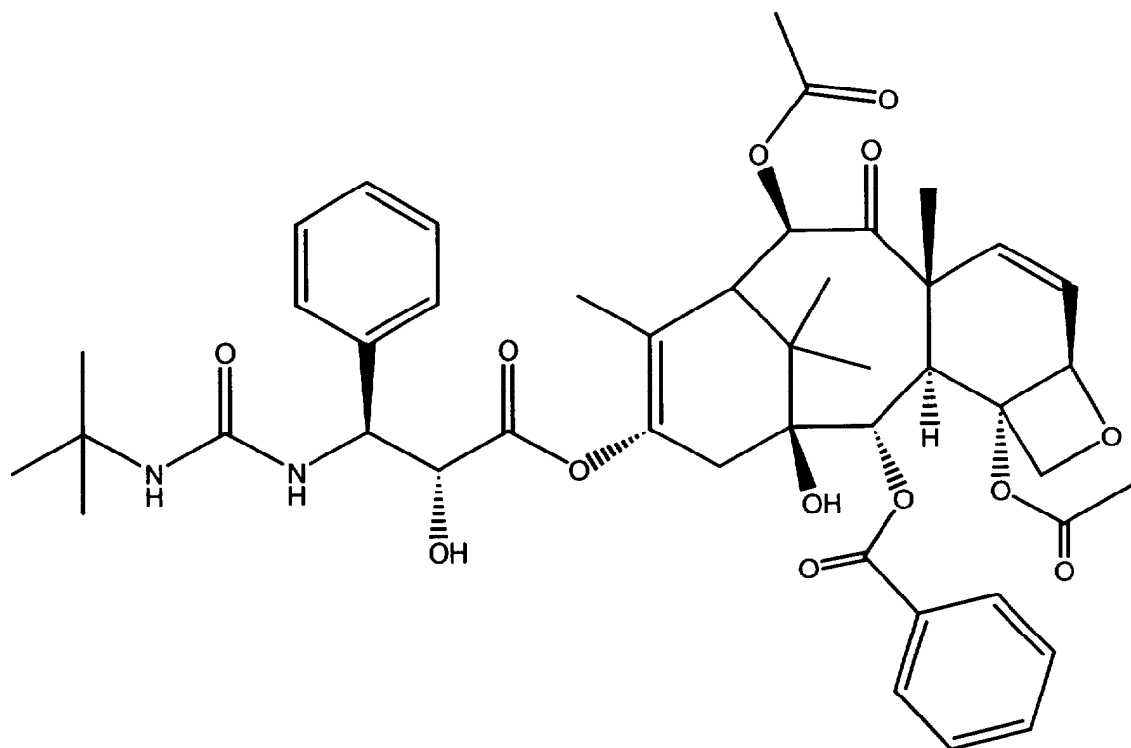
Фиг. 13



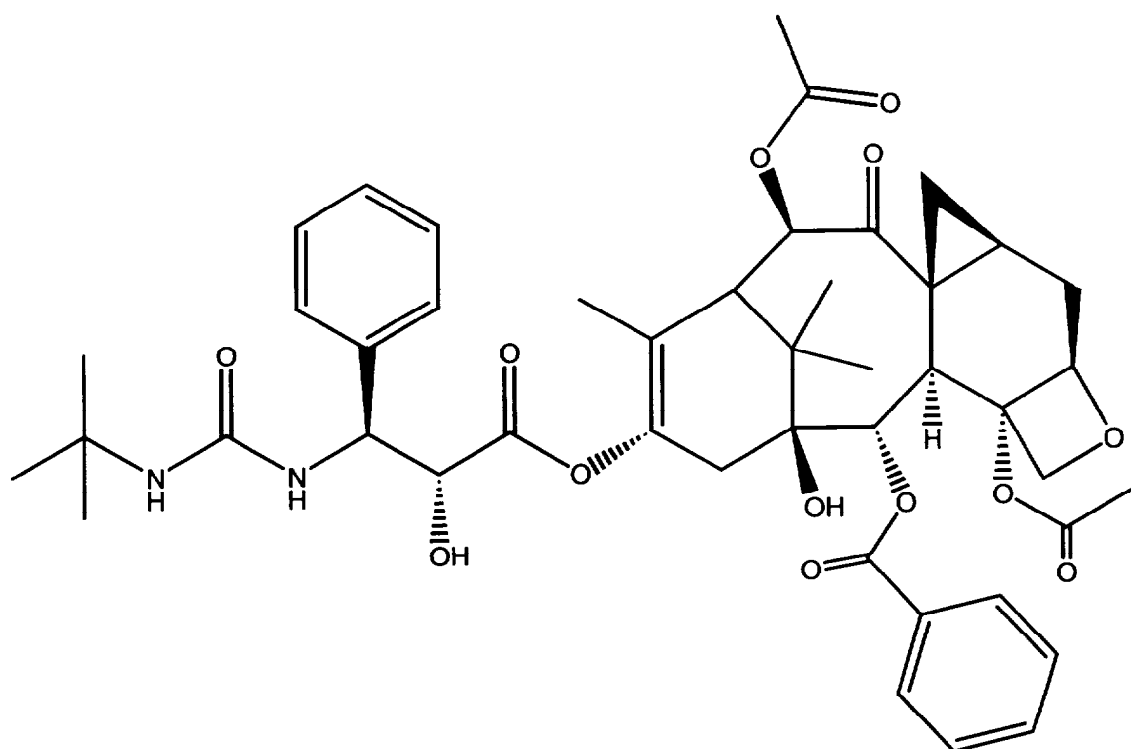
Фиг. 14



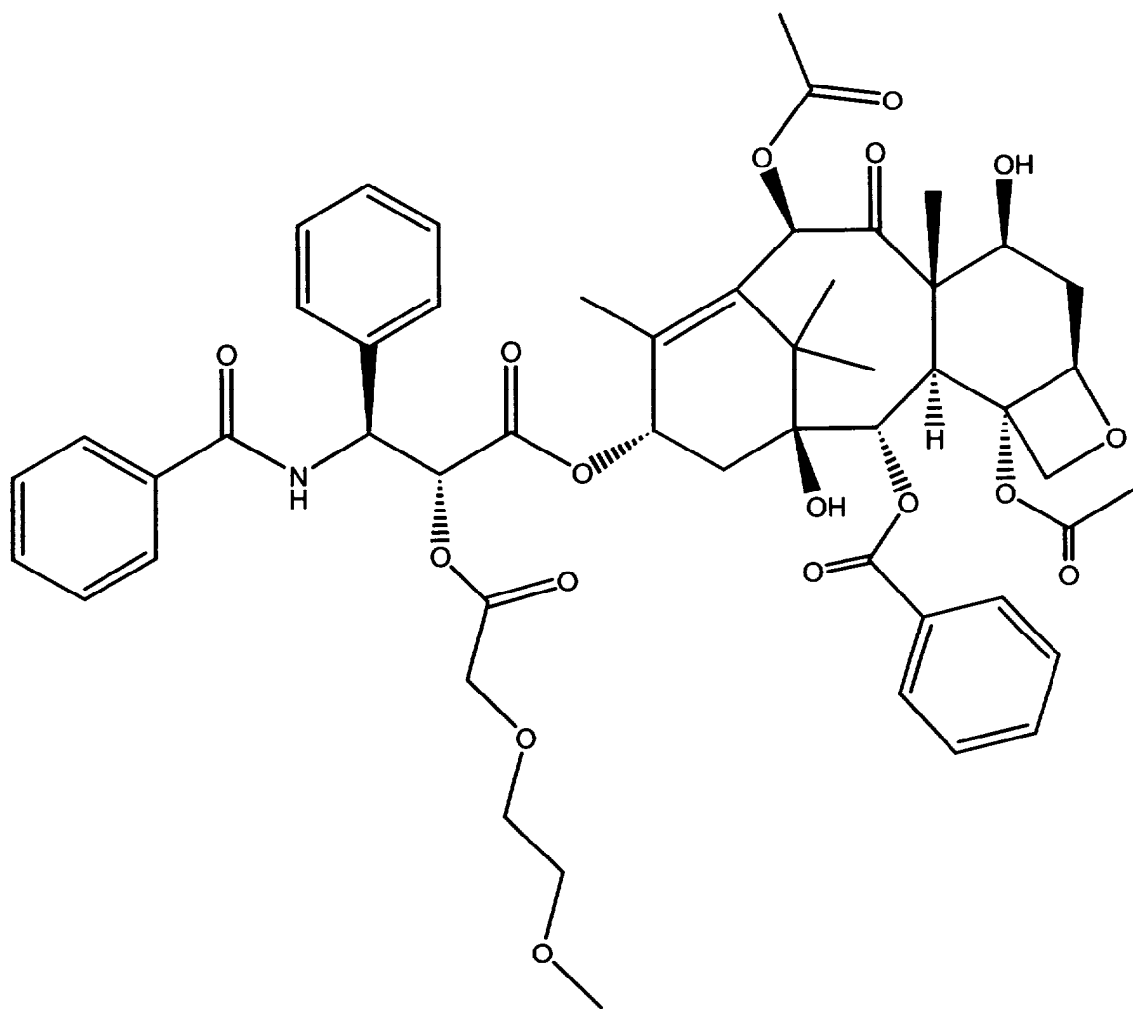
Фиг. 15



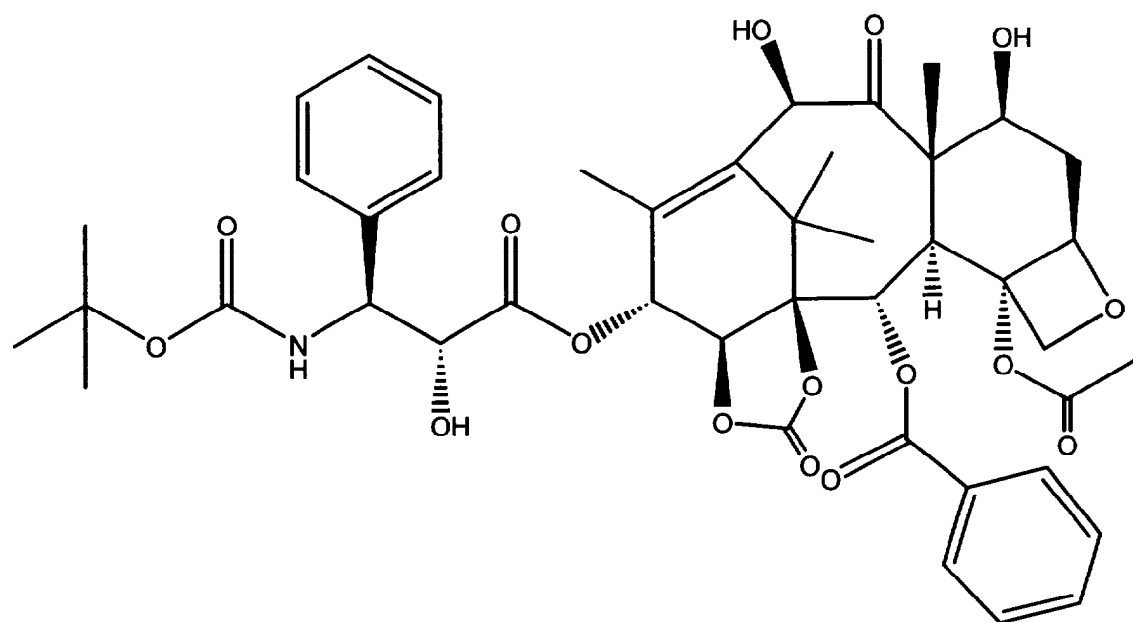
Фиг. 16



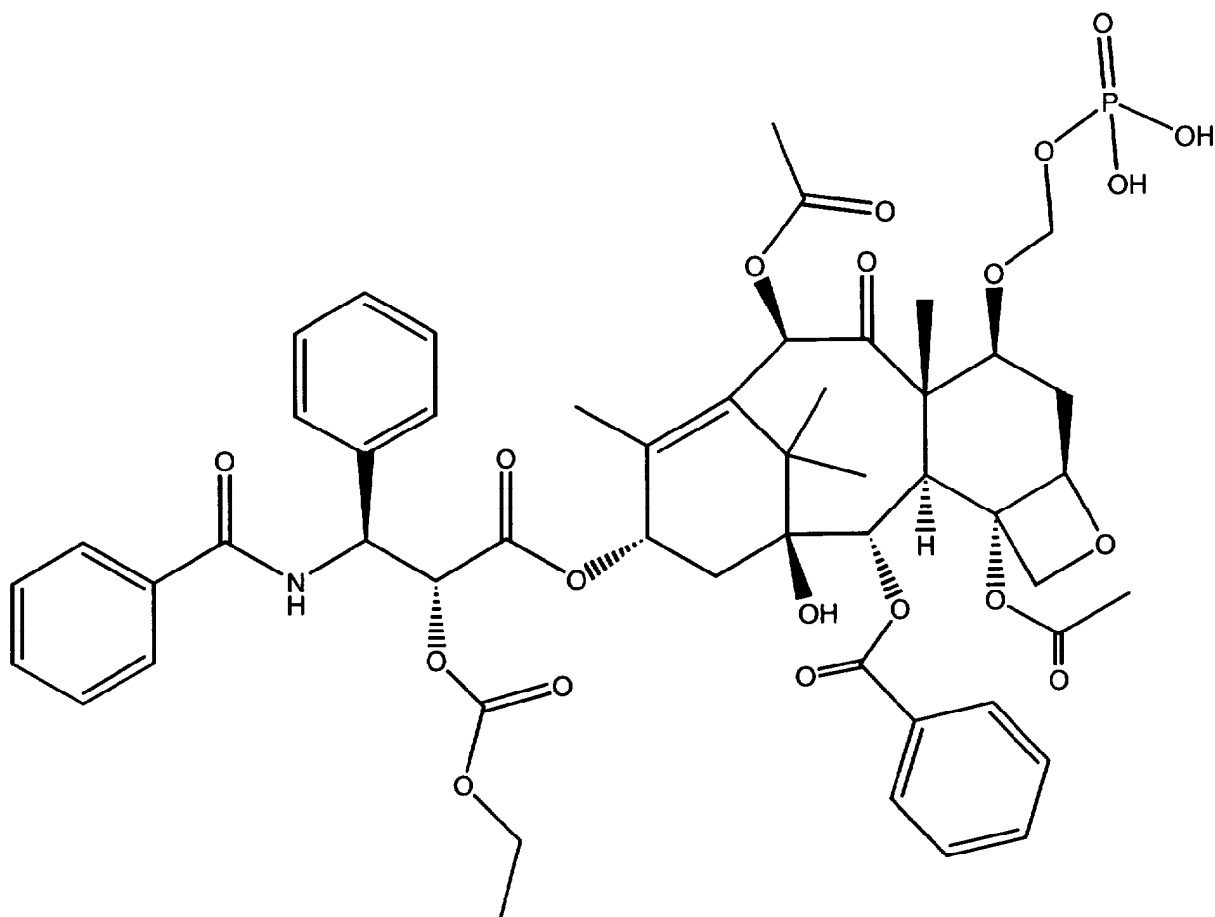
Фиг. 17



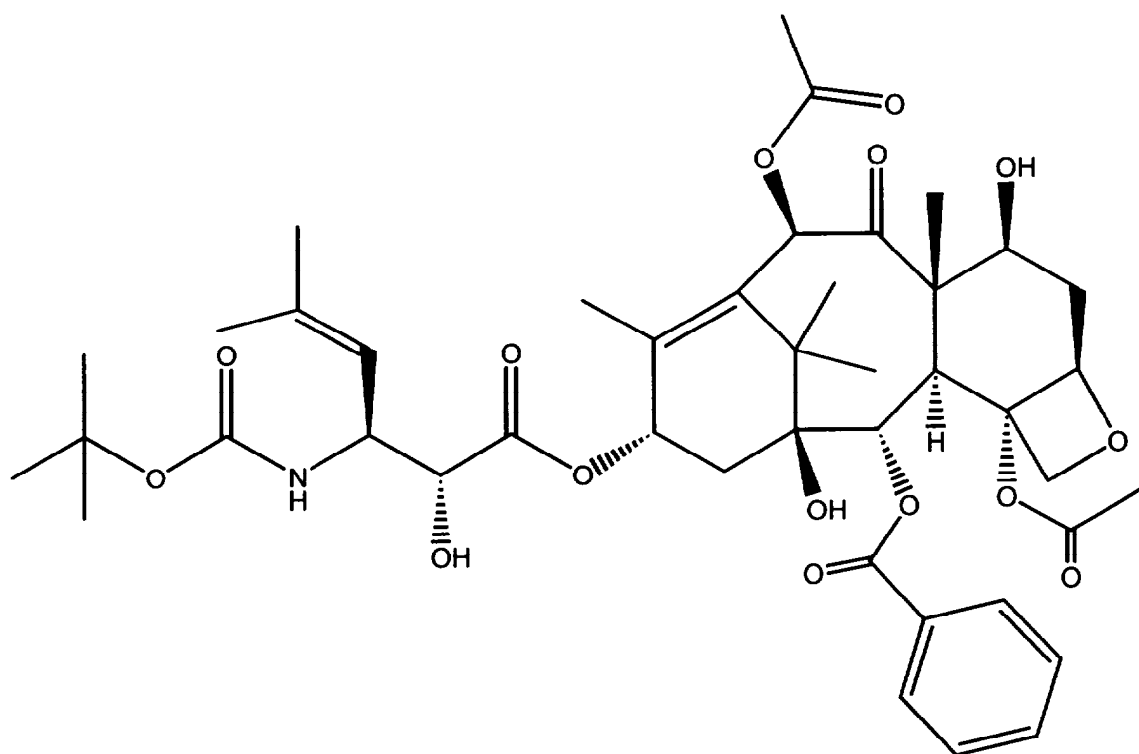
Фиг. 18



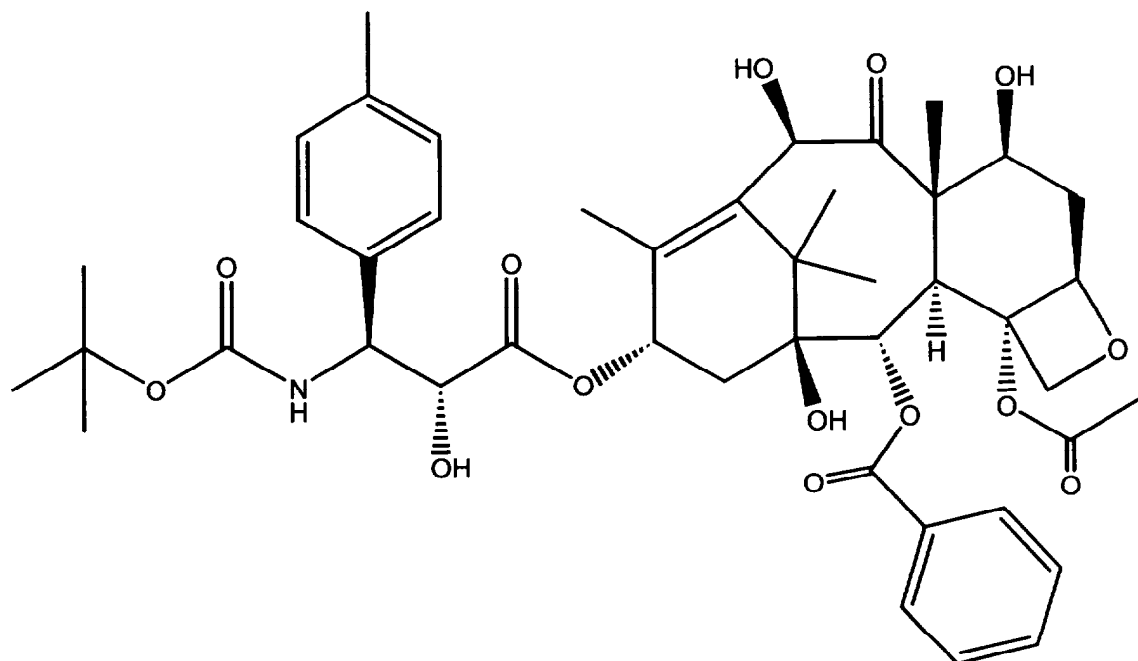
Фиг. 19



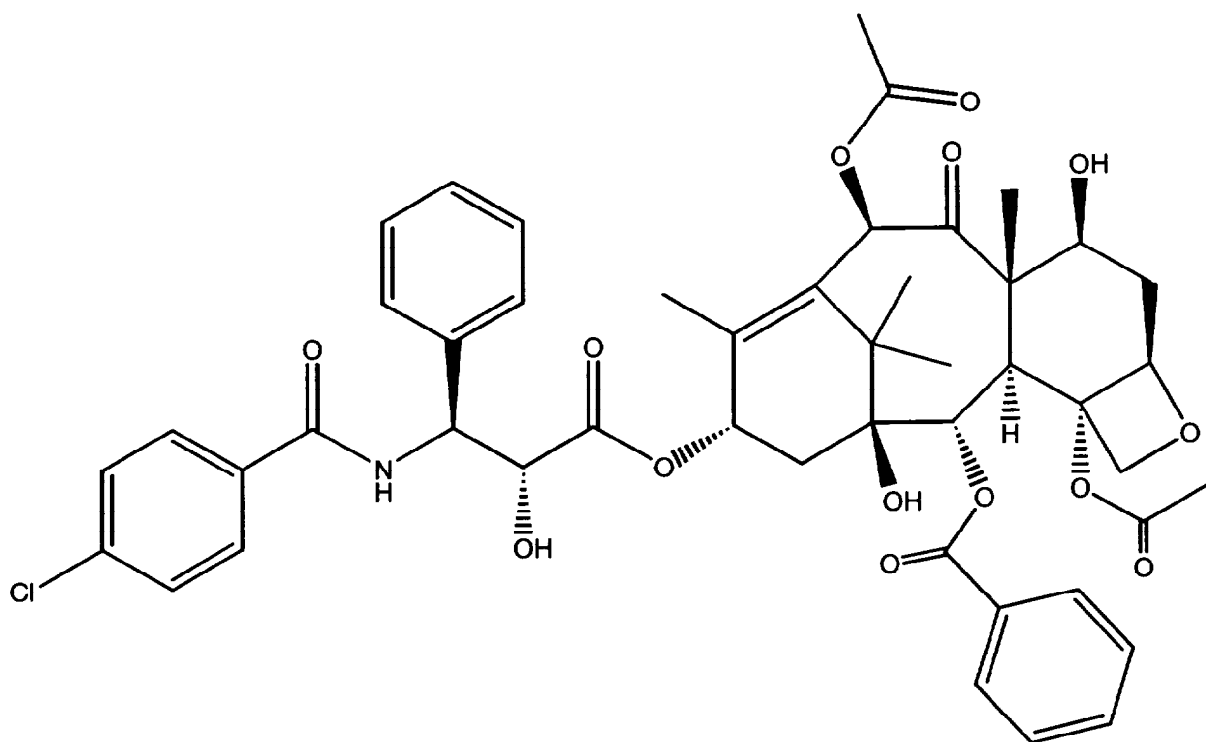
Фиг. 20



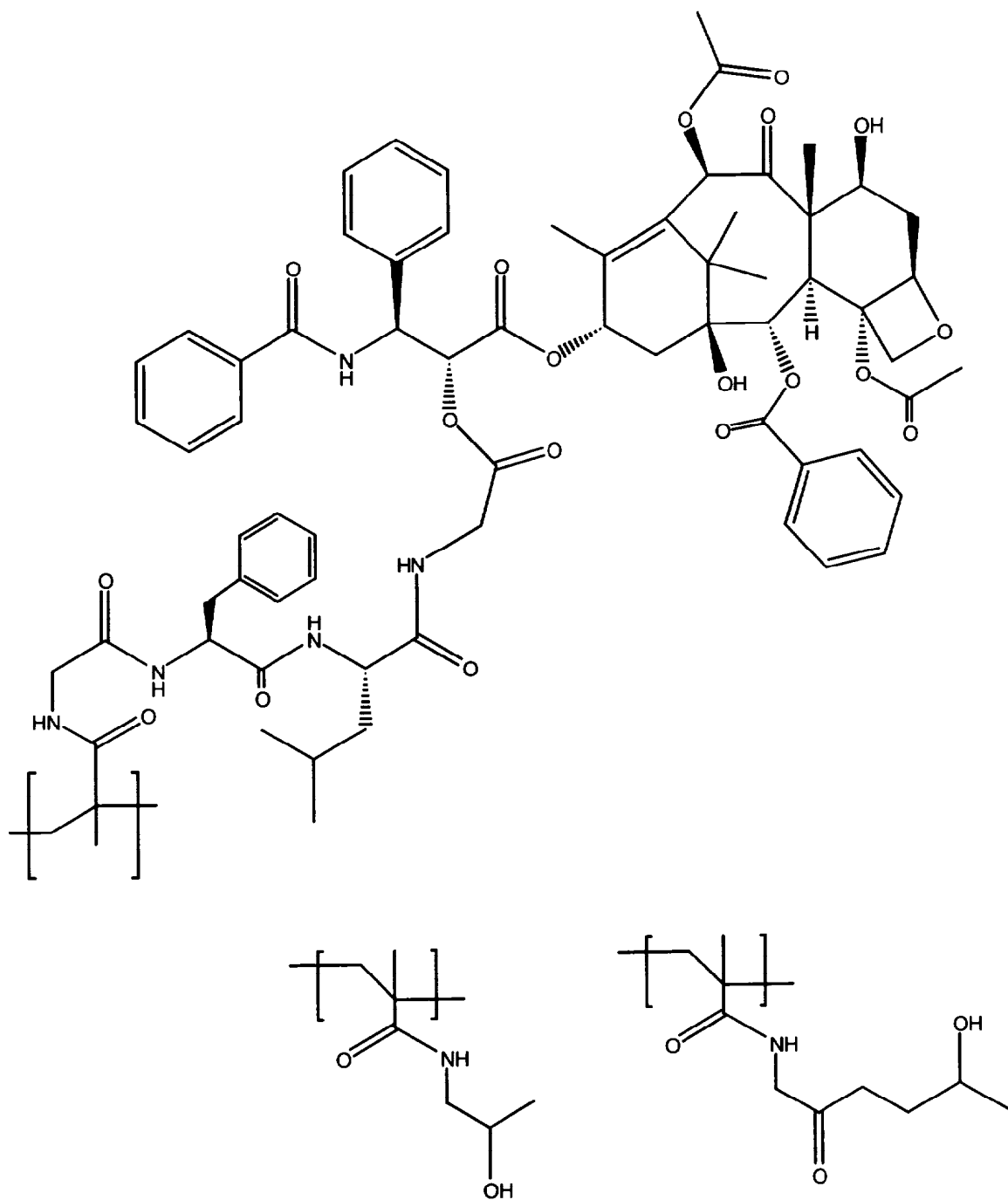
Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24