



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0611262-5 A2**

(22) Data de Depósito: 11/05/2006
(43) Data da Publicação: 24/08/2010
(RPI 2068)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 327/56

(54) Título: **MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM DI-SAL DE BIS (TIO-HIDRAZIDA AMIDA)**

(30) Prioridade Unionista: 16/05/2005 US 60/681,263

(73) Titular(es): SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.

(72) Inventor(es): Shoujun Chen

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2006018653 de 11/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/124736 de 23/11/2006

(57) Resumo: Trata-se de um método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) que inclui as etapas de combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinação da solução e éter metil tert-butilico, precipitando, dessa forma, um di-sal da bis (tio-hidrazida amida). Em algumas modalidades, o método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para preparar uma mistura; adição de pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, dessa forma, uma solução; e combinação da solução e éter metil tert-butilico para precipitar o di-sal da bis (tio-hidrazida amida). Os métodos apresentados não requerem liofilização, e os solvente usados no processo podem ser prontamente removidos a baixos níveis, consistentes com uma preparação farmacêuticamente aceitável.

**MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM DI-SAL DE BIS(TIO-HIDRAZIDA
AMIDA)**

PEDIDO RELACIONADO

O presente pedido reivindica o benefício do
5 pedido provisório nº U.S. 60/681.263, depositado em 16 de
maio de 2005, cujos ensinamentos estão integralmente
incorporados ao presente por referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Certos compostos de bis(tio-hidrazida amida) são
10 utilizáveis como substâncias farmacêuticas, em particular,
como agentes anticâncer. Veja, por exemplo, Chen, et al.,
patente norte-americana nº 6.825.235, pedido de patente
norte-americana publicado nº 20040229952; patentes norte-
americanas nº 6.762.204 e 6.800.660, de Koya, et al., e
15 pedidos de patentes norte-americanas publicados nº
20050009920, 20040235909, 20040225016 e 20030195258. Os
ensinamentos inteiros desses documentos são incorporados
por referência.

Acredita-se que sais desses compostos de bis(tio-
20 hidrazida amida) sejam particularmente úteis, pelo menos em
parte, por razões de solubilidade. Veja, por exemplo, Koya,
et al., pedido de patente norte-americana provisória nº de
série 60/582.596, depositado em 23 de junho de 2004, e
pedido de patente norte-americana provisória nº de série
25 ainda não cedido, Documento do Procurador nº 3211.1014-001,
depositado concomitantemente com este. Os ensinamentos
inteiros desses pedidos são incorporados por referência.
Entretanto, o processo existente inclui uma etapa de

liofilização, que pode requerer muita energia e ser mal adaptada para escalonamento a operações de produção.

Conseqüentemente, há necessidade de um processo aperfeiçoado para a preparação de sais de compostos de
5 bis(tio-hidrazida amida).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Descobriu-se agora que di-sais de bis(tio-hidrazida amida) podem ser preparados em um processo adequado para escalonamento a operações de produção
10 farmacêutica.

Um método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e
15 combinação da solução e éter metil tert-butílico, precipitando, dessa forma, um di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Em algumas modalidades, o método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de
20 combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona e metil etil cetona para preparar uma mistura; adição de pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de
25 sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, dessa forma, uma solução; e combinação da solução e éter metil tert-butílico para precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Os métodos apresentados não requerem liofilização, e os solventes usados no processo podem ser mais prontamente removidos a baixos níveis, consistentes com uma preparação farmacêuticamente aceitável.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Segue-se uma descrição de modalidades preferidas da invenção.

A invenção é um método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida), que inclui as etapas de
10 combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinação da solução e éter metil tert-butílico, precipitando, dessa forma, um di-sal da bis(tio-hidrazida amida). Assim, conforme aqui usado,
15 uma bis(tio-hidrazida amida) neutra tem pelo menos dois hidrogênios que podem reagir com as bases aqui descritas para formar um di-sal.

Tipicamente, empregam-se pelo menos cerca de dois equivalentes molares da base para cada equivalente molar de
20 bis(tio-hidrazida amida) neutra; mais tipicamente, de cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes ou, de preferência, de cerca de 2,0 a cerca de 2,5 equivalentes.

Bases adequadas podem ser suficientemente fortes para reagir com uma bis(tio-hidrazida amida) para produzir
25 um di-sal. Em várias modalidades, a base pode ser uma amina (por exemplo, trietilamina, difenilamina, butilamina ou outras); um hidróxido de amônio (por exemplo, hidróxido de tetrametilamônio, hidróxido de tetrabutilamônio ou outros); um hidróxido de metal alcalino (hidróxido de lítio,

hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou outros) um C1-C6 alcóxido de metal alcalino ou uma amida de metal alcalino (por exemplo, amida de sódio, diisopropil amida de lítio ou outras). Em algumas modalidades, a base é

5 hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, C1-C6 alcóxido de sódio, C1-C6 alcóxido de potássio, amida de sódio ou amida de potássio ou, de preferência, hidróxido de sódio, metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

Em várias modalidades, a base pode ser um hidreto

10 de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio ou outros), uma base de metal divalente (por exemplo, óxido de magnésio), um C1-C6 alquil metal alcalino (por exemplo, butil lítio) ou um aril metal alcalino (por exemplo, fenil lítio). Mais tipicamente, a base é hidreto

15 de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butil lítio, butil sódio, butil potássio, fenil lítio, fenil sódio ou fenil potássio.

Conforme aqui usado, um metal alcalino inclui lítio, sódio, potássio, cézio e rubídio.

20 O solvente orgânico pode ser qualquer solvente orgânico que seja estável quando a base é adicionada a uma mistura da bis(tio-hidrazida amida) e o solvente orgânico. Tipicamente, o solvente orgânico é suficientemente polar para dissolver o sal de bis(tio-hidrazida amida) formado

25 pelo método para formar uma solução. Em várias modalidades, o solvente orgânico é miscível em água. O solvente orgânico pode ser genericamente selecionado de um álcool C1-C4 alifático (por exemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol ou outros), uma cetona C1-C4 alifática (por

exemplo, acetona, metil etil cetona, 2-butanona ou outras),
um éter C2-C4 alifático (por exemplo, éter dietílico, éter
dipropílico, éter diisopropílico ou outros), um éter C2-C4
ciclo-alifático (por exemplo, tetraidrofurano, dioxano),
5 dimetil formamida, dimetil sulfóxido, N-metil pirrolidona,
um glicol (por exemplo, etileno glicol, propileno glicol,
tetra-metileno glicol ou outros), um éter alquil glicólico
(por exemplo, éter etileno glicol dimetílico ou outros) e
acetonitrila. Mais tipicamente, o solvente orgânico pode
10 ser selecionado de metanol, etanol, propanol (por exemplo,
1-propanol, 2-propanol), butanol (por exemplo, 1-butanol,
álcool tert-butílico ou outros), acetona, tetraidrofurano,
e metil etil cetona. De preferência, o solvente orgânico
pode ser selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil
15 etil cetona.

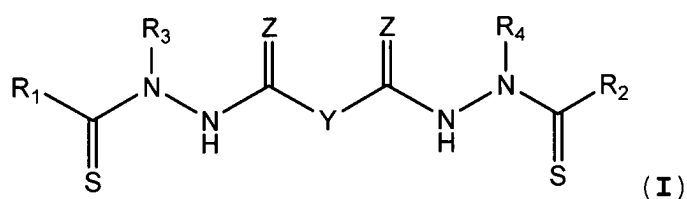
Em várias modalidades, a bis(tio-hidrazida amida)
neutra pode ser substancialmente insolúvel no solvente
orgânico, formando, dessa forma, uma mistura, em que a
combinação da base com a mistura forma uma solução de
20 bis(tio-hidrazida amida). Tipicamente, uma solução de
bis(tio-hidrazida amida) pode ser clara. Em geral, entre
cerca de 0,25 e cerca de 2,5 moles de uma bis(tio-hidrazida
amida) neutra são combinados por cada litro de solvente
orgânico, ou tipicamente entre cerca de 0,75 e cerca de 1,5
25 moles de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra são combinados
por cada litro de solvente orgânico. De preferência, cerca
de 1 mol de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinado
por cada litro de solvente orgânico.

Conforme aqui usado, uma "solução de bis(tio-hidrazida amida)", quando formada a partir do solvente orgânico, da bis(tio-hidrazida amida) neutra e da base, pode incluir uma ou mais espécies, como a bis(tio-hidrazida amida) neutra, um mono-sal de bis(tio-hidrazida amida), um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) ou outras.

Em modalidades preferidas, o solvente orgânico é etanol. De preferência, a base é de cerca de 2 molaes a cerca de 5 molaes de hidróxido de sódio aquoso ou, mais preferivelmente, de cerca de 2 a cerca de 2,5 molaes.

Em modalidades preferidas, o solvente orgânico é acetona. De preferência, a base é de cerca de 2 molaes a cerca de 5 molaes de etóxido de sódio etanólico ou, mais preferivelmente, de cerca de 2 a cerca de 2,5 molaes.

As bis(tio-hidrazida amidas) neutras empregadas no método apresentado podem ser representadas pela Fórmula Estrutural **I**:



Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbila de cadeia linear opcionalmente substituído.

R₁-R₄ são, independentemente, -H, um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído, ou R₁ e R₃ tomados juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais estão ligados e/ou R₂ e R₄ tomados juntamente com os átomos de

carbono e nitrogênio aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fusionado a um anel aromático.

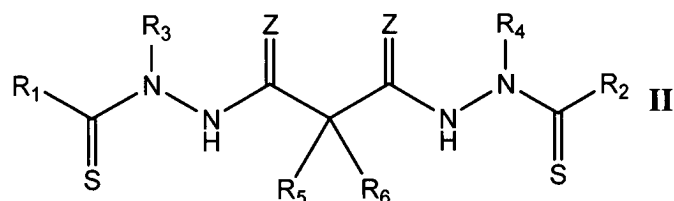
Z é O ou S.

5 As bis(tio-hidrazida amidas) neutras podem ser preparadas de acordo com métodos descritos na patente norte-americana nº 6,825,235 de Chen, *et al.*, e patentes norte-americanas nº 6.762.204 e 6.800.660 de Koya, *et al.*, e também de acordo com os métodos descritos no pedido de
10 patente norte-americana publicado co-pendente e de co-propriedade nº US20030195258, Publicado: 16 de outubro de 2003 e pedido de patente norte-americana nº de série 10/758.589, 15 de janeiro de 2004. Os ensinamentos inteiros de cada documento mencionado neste pedido são expressamente
15 aqui incorporados por referência. Exemplos de Fórmulas Estruturais representando os sais e seus tautômeros produzidos pelo método apresentado são dados em Koya, *et al.*, pedido de patente norte-americana provisória nº de série 60/582.596, depositado em 23 de junho de 2004, cujos
20 ensinamentos inteiros são aqui incorporados por referência.

 Em uma modalidade, Y na Fórmula Estrutural **I** é uma ligação covalente, um grupo $-C(R_5R_6)-$, $-(CH_2CH_2)-$, $trans-(CH=CH)-$, $cis-(CH=CH)-$ ou $-(C\equiv C)-$, de preferência, $-C(R_5R_6)-$. R_1-R_4 são conforme acima descritos para a Fórmula
25 Estrutural **I**. R_5 e R_6 são, cada um independentemente, $-H$, um grupo alifático ou alifático substituído, ou R_5 é $-H$, e R_6 é um grupo arila opcionalmente substituído, ou R_5 e R_6 , tomados juntos, são um grupo C2-C6 alquilenos opcionalmente

substituído. O cátion farmacologicamente aceitável é conforme descrito em detalhes abaixo.

Em modalidades particulares, as bis(tio-hidrazida amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **II**:



5 R_1 - R_6 e o cátion farmacologicamente aceitável são conforme acima descritos para a Fórmula Estrutural **I**.

Nas Fórmulas Estruturais **I-II**, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e/ou R_3 e R_4 são iguais ou diferentes; de preferência, R_1 e R_2 são iguais e R_3 e R_4 são iguais. Nas
10 Fórmulas Estruturais **I** e **II**, Z é, de preferência, O. Tipicamente, nas Fórmulas Estruturais **I** e **II**, Z é O; R_1 e R_2 são iguais; e R_3 e R_4 são iguais. Mais preferivelmente, Z é O; R_1 e R_2 são iguais; R_3 e R_4 são iguais.

Em outras modalidades, as bis(tio-hidrazida
15 amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **II**: R_1 e R_2 são, cada um, um grupo arila opcionalmente substituído, de preferência um grupo fenila opcionalmente substituído; R_3 e R_4 são, cada um, um grupo alifático opcionalmente substi-tuído, de preferência um grupo alquila, mais
20 preferivel-mente, metila ou etila; e R_5 e R_6 são conforme acima descritos, mas R_5 é, de preferência, -H, e R_6 é, de prefe-rência, -H, um grupo alifático ou alifático substituído.

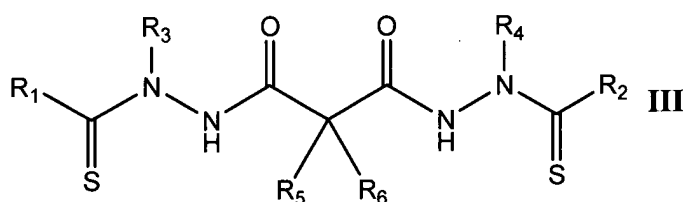
Alternativamente, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo arila opcionalmente substituído; R_3 e R_4 são, cada um, um grupo alifático opcionalmente substituído; R_5 é -H; e R_6 é -H, um grupo alifático ou alifático substituído. De preferência, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo arila opcionalmente substituído; R_3 e R_4 são, cada um, um grupo alquila; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou metila. Ainda mais preferivelmente, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo fenila opcionalmente substituído; R_3 e R_4 são, cada um, metila ou etila; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou metila. Substituintes adequados para um grupo arila representado por R_1 e R_2 e um grupo alifático representado por R_3 , R_4 e R_6 são conforme descritos abaixo para grupos arila e alifáticos.

Em outra modalidade, as bis(tio-hidrazida amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **II**: R_1 e R_2 são, cada um, um grupo alifático opcionalmente substituído, de preferência um grupo C3-C8 cicloalquila opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila, mais preferivelmente ciclopropila ou 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são conforme acima descritos para a Fórmula Estrutural **I**, de preferência ambos são um grupo alquila opcionalmente substituído; e R_5 e R_6 são conforme acima descritos, mas R_5 é, de preferência, -H e R_6 é, de preferência, -H, um grupo alifático ou alifático substituído, mais preferivelmente -H ou metila.

Alternativamente, as bis(tio-hidrazida amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **II**: R_1 e R_2 são, cada um, um grupo alifático opcionalmente substituído; R_3 e R_4 são conforme acima descritos para a Fórmula Estrutural

I, de preferência ambos são um grupo alquila opcionalmente substituído; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou um grupo alifático opcionalmente substituído. De preferência, R_1 e R_2 são ambos um grupo C3-C8 cicloalquila opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; R_3 e R_4 são ambos conforme acima descritos para a Fórmula Estrutural **I**, de preferência um grupo alquila; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou um grupo alifático ou alifático substituído. Mais preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos um grupo C3-C8 cicloalquila opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou metila. Ainda mais preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos ciclopropila ou 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila, de preferência metila ou etila; e R_5 é -H, e R_6 é -H ou metila.

Em modalidades específicas, as bis(tio-hidrazida amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **III**:



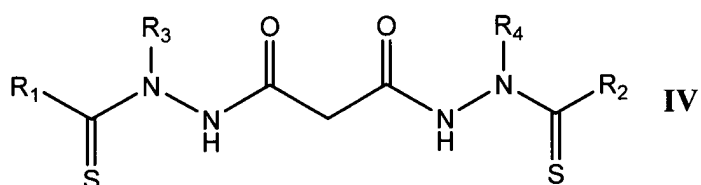
em que: R_1 e R_2 são ambos fenila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos fenila, R_3 e R_4 são ambos etila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 4-cianofenila, R_3 e R_4 são ambos metila, R_5 é metila, e R_6 é -H; R_1 e R_2 são ambos 4-metoxifenila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos

fenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos fenila, R₃ e R₄ são ambos etila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-fluorofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 2-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos fenila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila, R₃ e R₄ são ambos metila, R₅ é metila, e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila, R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos

ciclopropila, R_3 e R_4 são ambos etila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos ciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, R_5 é metila, e R_6 é -H; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclo-propila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são
5 ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, R_5 é metila e R_6 é -H; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, R_5 é etila, e R_6 é -H; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, R_5 é *n*-propila, e R_6 é -H; R_1 e R_2 são ambos
10 1-metilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos etila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, R_3 é metila, R_4 é etila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 2-metilciclopropila, R_3 e R_4 são
15 ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 2-fenilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos 1-fenilciclopropila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos ciclobutila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos
20 -H; R_1 e R_2 são ambos ciclopentila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos cicloexila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos cicloexila, R_3 e R_4 são ambos fenila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos metila, R_3 e R_4 são
25 ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos metila, R_3 e R_4 são ambos *t*-butila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos metila, R_3 e R_4 são ambos fenila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são ambos *t*-butila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; R_1 e R_2 são etila, R_3 e R_4

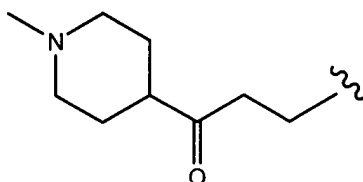
são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H; ou R_1 e R_2 são ambos *n*-propila, R_3 e R_4 são ambos metila, e R_5 e R_6 são ambos -H.

Em modalidades específicas, as bis(tio-hidrazida
5 amidas) são representadas pela Fórmula Estrutural **IV**:



em que: R_1 e R_2 são ambos fenila, e R_3 e R_4 são
ambos *o*-CH₃-fenila; R_1 e R_2 são ambos *o*-CH₃C(O)O-fenila, e
 R_3 e R_4 são fenila; R_1 e R_2 são ambos fenila, e R_3 e R_4 são
ambos metila; R_1 e R_2 são ambos fenila, e R_3 e R_4 são ambos
10 etila; R_1 e R_2 são ambos fenila, e R_3 e R_4 são ambos *n*-
propila; R_1 e R_2 são ambos *p*-cianofenila, e R_3 e R_4 são
ambos metila; R_1 e R_2 são ambos *p*-nitro fenila, e R_3 e R_4
são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila, e R_3
e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos fenila, e R_3 e R_4
15 são ambos *n*-butila; R_1 e R_2 são ambos *p*-clorofenila, e R_3 e
 R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 3-nitrofenila, e R_3 e
 R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 3-cianofenila, e R_3 e
 R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 3-fluorofenila, e R_3
e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2-furanila, e R_3 e
20 R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos 2-metoxifenila, e R_3
e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 3-metoxifenila, e
 R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2,3-
dimetoxifenila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são
ambos 2-metóxi-5-clorofenila, e R_3 e R_4 são ambos etila; R_1

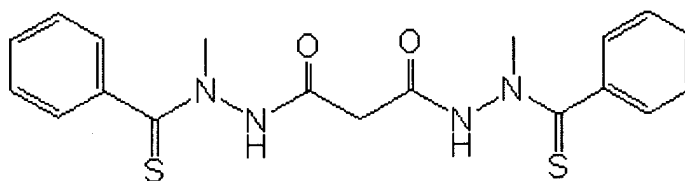
e R₂ são ambos 2,5-difluorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-metóxi-5-clorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3,6-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos 2-etilfenila; R₁ e R₂ são ambos 2-metil-5-piridila, e R₃ e R₄ são ambos metila; ou R₁ é fenila; R₂ é 2,5-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos *p*-CF₃-fenila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos *o*-CH₃-fenila; R₁ e R₂ são ambos -(CH₂)₃COOH; e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos representados pela seguinte fórmula estrutural:



e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos *n*-butila, e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos *n*-pentila, R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos 2-piridila; R₁ e R₂ são ambos cicloexila, e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos 2-etilfenila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos 2,6-diclorofenila; R₁-R₄ são todos metila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos *t*-butila; R₁ e R₂ são ambos etila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos *t*-butila, e R₃ e R₄ são ambos

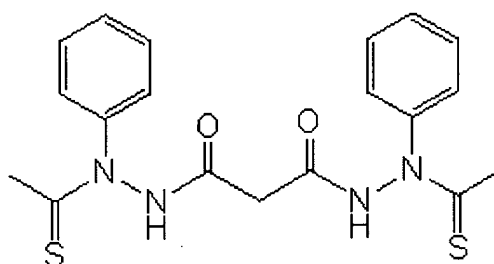
metila; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos etila; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos ciclobutila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos ciclopentila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ é ciclopropila, R₂ é fenila, e R₃ e R₄ são ambos metila.

Exemplos preferidos de bis(tio-hidrazida amidas) incluem os Compostos (1)-(18) e seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis:



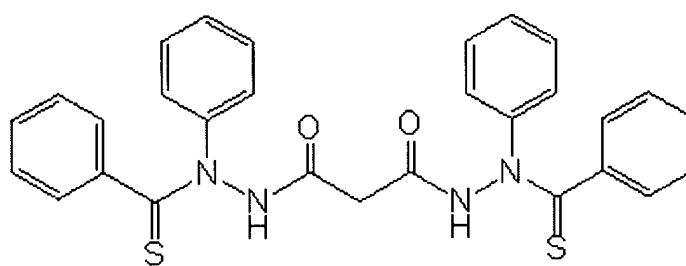
Composto (1)

;



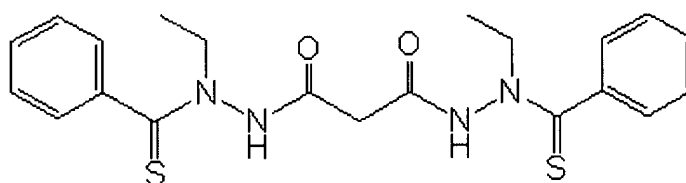
Composto (2)

;



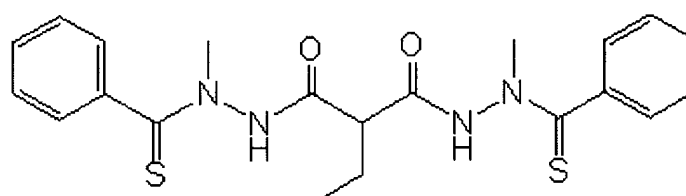
Composto (3)

;



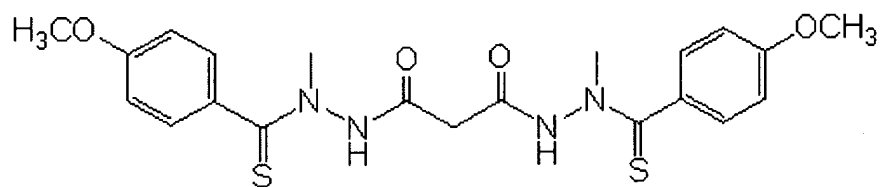
Composto (4)

;



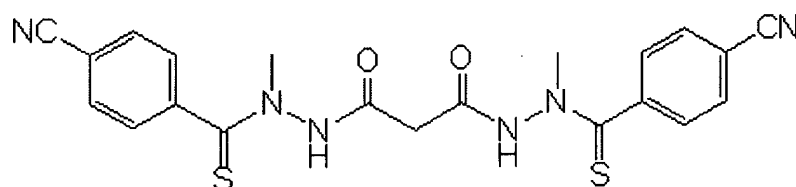
Composto (5)

;



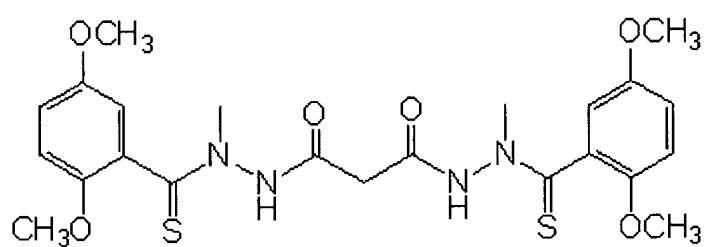
Composto (6)

;



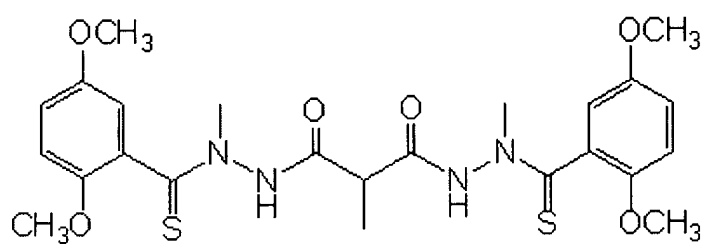
Composto (7)

;



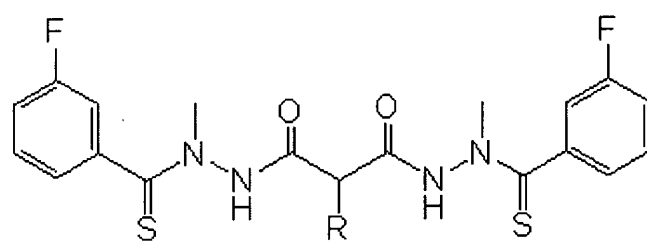
Composto (8)

;



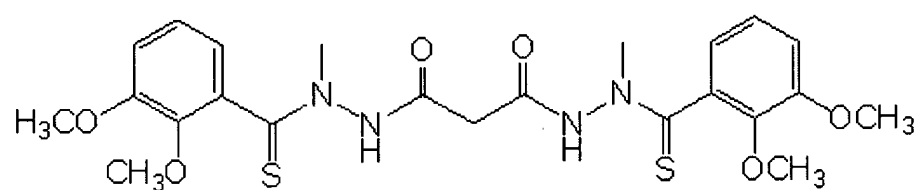
Composto (9)

;



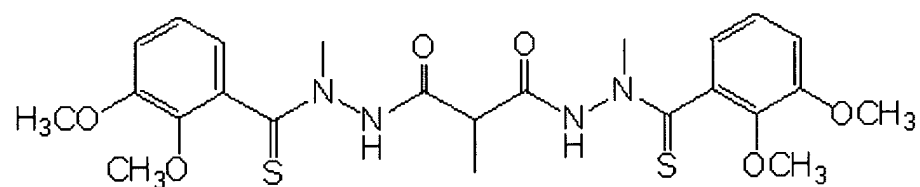
Composto (10)

;



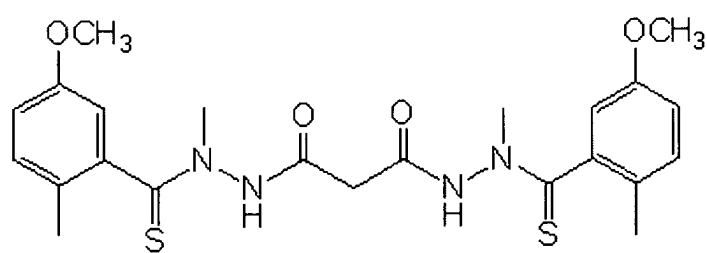
Composto (11)

;



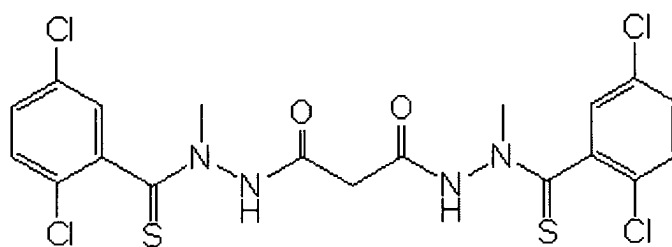
Composto (12)

;



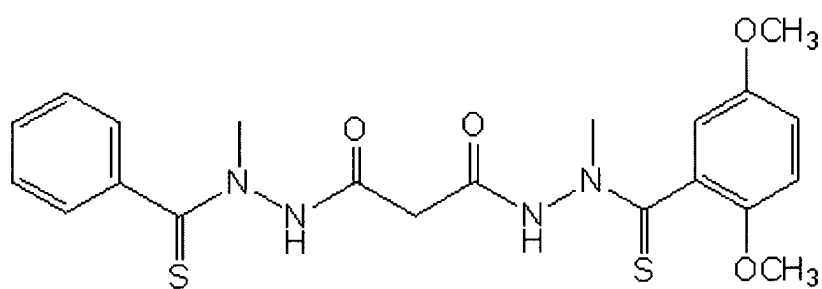
Composto (13)

;



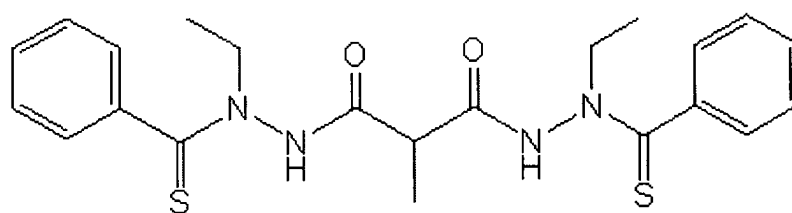
Composto (14)

;



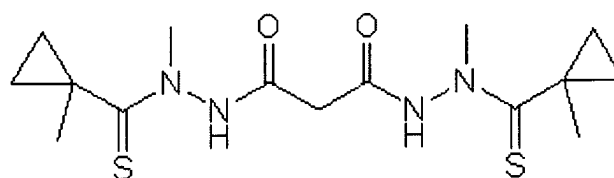
Composto (15)

;



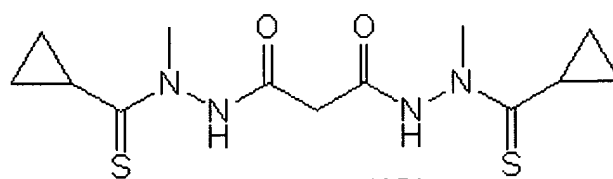
Composto (16)

;



Composto (17)

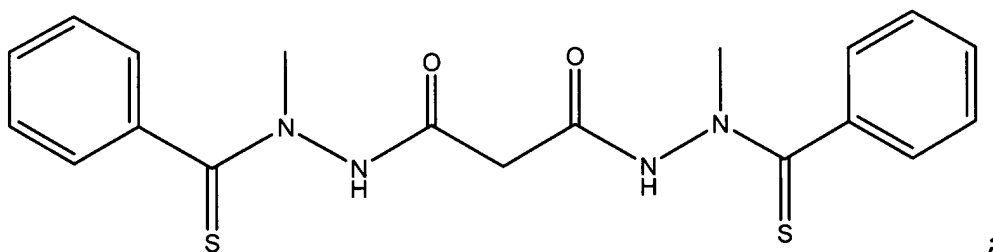
; e



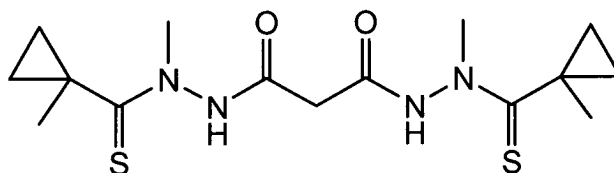
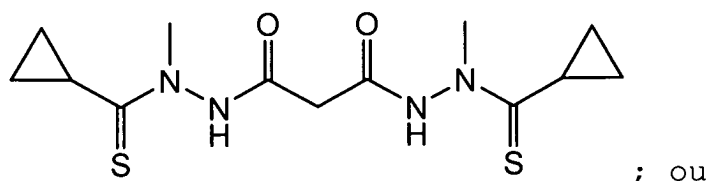
Composto (18)

Exemplos particulares de bis(tio-hidrazida amidas) incluem os Compostos (1), (17), e (18).

Em algumas modalidades, o método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de
 5 combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para preparar uma mistura; adição de pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de
 10 sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, dessa forma, uma solução; e combinação da solução e éter metil tert-butílico para precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida). Em modalidades preferidas: o solvente orgânico é acetona; a
 15 base é etóxido de sódio etanólico; o solvente orgânico é etanol; a base é hidróxido de sódio aquoso; a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



e/ou a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



Um "grupo hidrocarbila de cadeia linear" é um grupo alquileno, isto é, $-(CH_2)_y-$, com um ou mais (de preferência um) grupos metileno internos opcionalmente substituídos com um grupo de ligação. y é um inteiro positivo (por exemplo, entre 1 e 10), de preferência entre 1 e 6 e, mais preferivelmente, 1 ou 2. Um "grupo de ligação" se refere a um grupo funcional que substitua um metileno em uma hidrocarbila de cadeia linear. Exemplos de grupos de ligação adequados incluem uma cetona ($-C(O)-$), alceno, alcino, fenileno, éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) ou amina ($-N(R^a)-$), em que R^a é definido abaixo. Um grupo de ligação preferido é $-C(R_5R_6)-$, em que R_5 e R_6 são definidos abaixo. Substituintes adequados para um grupo alquileno e um grupo hidrocarbila são aqueles que não interferem substancialmente com a atividade anticâncer das bis(tiohidrazida amidas) e taxanos. R_5 e R_6 são substituintes preferidos para um grupo alquileno ou hidrocarbila representado por Y.

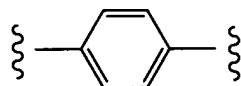
Um grupo alifático é um hidrocarbonato não aromático de cadeia linear, ramificada ou cíclica que seja

completamente saturado ou que contenha uma ou mais unidades de insaturação. Tipicamente, um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, de preferência de 1 a cerca de 10, e um grupo alifático cíclico tem de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, de preferência de 3 a cerca de 8. Um grupo alifático é, de preferência, um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *sec*-butila, *tert*-butila, pentila, hexila, pentila ou octila ou um grupo cicloalquila com 3 a cerca de 8 átomos de carbono. Um grupo C1-C20 alquila de cadeia linear ou ramificada ou um grupo C3-C8 alquila cíclica também é chamado de grupo "alquila inferior".

O termo "grupo aromático" pode ser usado de maneira intercambiável com "arila", "anel arila", "anel aro-mático", "grupo arila" e "grupo aromático". Grupos aromá-ticos incluem grupos aromáticos carbocíclicos, como fenila, naftila e antracila, e grupos heteroarila, como imidazolila, tienila, furanila, piridila, pirimidila, piranila, pirazo-lila, pirroíla, pirazinila, tiazol, oxazolila, e tetrazol. O termo "grupo heteroarila" pode ser usado de maneira intercambiável com "heteroarila", "anel heteroarila", "anel heteroaromático" e "grupo heteroaromático". O termo "hetero-arila", conforme aqui usado, significa um heterociclo aromático mono- ou multicíclico que compreende pelo menos um heteroátomo como nitrogênio, enxofre e oxigênio, mas pode incluir 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos por anel. Grupos aromá-ticos também incluem sistemas de anéis aromáticos policí-clicos fusionados, em

que um anel aromático carbocíclico ou anel heteroarila é fusionado a um ou mais anéis heteroarila. Exemplos incluem benztienila, benzofuranila, indolila, quinolinila, benzotiazol, benzooxazol, benzimidazol, quino-linila, 5 isoquinolinila e isoindolila.

O termo "arileno" se refere a um grupo arila que está conectado ao restante da molécula por duas outras ligações. A título de exemplo, a estrutura de um grupo 1,4-fenileno é mostrada abaixo:



10 Substituintes para um grupo arileno são conforme descritos abaixo para um grupo arila.

Anéis heterocíclicos não aromáticos são anéis não aromáticos que incluem um ou mais heteroátomos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel. O anel pode ser de 15 cinco, seis, sete ou oito elementos. Exemplos incluem tetraidrofu-ranoíla, tetraidrotiofenila, morfolino, tiomorfolino, pirro-lidinila, piperazinila, piperidinila e tiazolidinila.

Substituintes adequados em um grupo alifático (incluindo um grupo alquileno), grupo heterocíclico não 20 aro-mático, benzílico ou grupo arila (carbocíclico e hetero-arila) são aqueles que não interferem substancialmente com a atividade anticâncer das bis(tio-hidrazida amidas) e taxanos. Um substituinte interfere 25 substancialmente com a atividade anticâncer quando a

atividade anticâncer é redu-zida em mais de 50% em um composto com o substituinte, em comparação com um composto sem o substituinte. Exemplos de substituintes adequados incluem $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$,
 5 $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$,
 $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$,
 $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$,
 $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-$
 10 NH_2 , $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$,
 $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$,
 $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-$
 $C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$,
 $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$,
 15 $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, e
 $-S(O)_2R^a$, R^a-R^d são, cada um independentemente, um grupo
 alquila, grupo aromático, grupo heterocíclico não
 aromático, ou $-N(R^aR^b)$, tomados juntos, formam um grupo
 heterocíclico não aromático opcionalmente substituído. O
 20 grupo alquila, aromático e heterocíclico não aromático
 representado por R^a-R^d e o grupo heterocíclico não
 aromático representado por $-N(R^aR^b)$ são, cada um,
 opcionalmente e independentemente substituídos com um ou
 mais grupos representados por $R^\#$.

25 $R^\#$ é R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$,
 $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$,
 $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$,
 $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$,

$-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$,
 $-C(=S)N(R^+)_2$ ou $-C(=NH)-N(R^+)_2$.

R^+ é $-H$, um grupo C1-C4 alquila, um grupo hetero-
 arila monocíclico, a grupo heterocíclico não aromático ou
 5 um grupo fenila opcionalmente substituído com alquila,
 halo-alquila, alcóxi, haloalcóxi, halo, $-CN$, $-NO_2$, amina,
 alqui-lamina ou dialquilamina. Opcionalmente, o grupo
 $-N(R^+)_2$ é um grupo heterocíclico não aromático, contanto
 que grupos heterocíclicos não aromáticos representados por
 10 R^+ e $-N(R^+)_2$ que compreendem uma amina de anel secundária
 sejam opcionalmente acilados ou alquilados.

Substituintes preferidos para um grupo fenila,
 incluindo grupos fenila representados por R_1-R_4 , incluem
 C1-C4 alquila, C1-C4 alcóxi, C1-C4 haloalquila, C1-C4
 15 haloalcóxi, fenila, benzila, piridila, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$,
 $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

Substituintes preferidos para um grupo alifático,
 incluindo grupos alifáticos representados por R_1-R_4 ,
 incluem C1-C4 alquila, C1-C4 alcóxi, C1-C4 haloalquila, C1-
 20 C4 haloalcóxi, fenila, benzila, piridila, $-OH$, $-NH_2$, $-F$,
 $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

Substituintes preferidos para um grupo
 cicloalqui-la, incluindo grupos cicloalquila representado
 por R_1 e R_2 , são grupos alquila, como grupos metila ou
 25 etila.

Deve-se também entender que certos compostos
 empregados na invenção podem ser obtidos como diferentes
 estereoisômeros (por exemplo, diastereômeros e
 enantiômeros) e que a invenção inclui todas as formas

isoméricas e misturas racêmicas dos compostos apresentados e métodos de tratamento de um sujeito tanto com formas isômeros puros, quanto com suas misturas, incluindo misturas racêmicas. Estereoisômeros podem ser separados e
5 isolados usando-se qualquer método adequado, como cromatografia.

EXEMPLIFICAÇÃO

EXEMPLOS 1-3: Preparação de Solução de Bis(tio-hidrazida amida) de Dissódio

10 Uma amostra de uma bis(tio-hidrazida amida) (Composto **1**, 15 gramas) foi combinada com 40 mL de etanol absoluto para formar uma mistura como uma pasta semifluida. Hidróxido de sódio aquoso (3,0 gramas de NaOH em 3,0 mL de H₂O) foi adicionado à mistura com agitação à temperatura
15 ambiente, e a mistura foi resfriada para não exceder 35 graus C. O recipiente de adição de hidróxido de sódio aquoso foi enxaguado com 1 mL de água e 5 mL de etanol, e os enxágües foram adicionados à mistura. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 110 minutos. A solução de
20 bis(tio-hidrazida amida) de dissódio amarela resultante foi separada em três porções iguais para os exemplos a seguir.

EXEMPLO 1: 63% de Rendimento de Sal de Bis(tio-hidrazida amida) de Dissódio

25 Uma porção de um terço da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17 mL de éter metil tert-butílico e agitada durante 60 minutos (a precipitação ocorreu em menos de 30 minutos). A pasta semifluida resultante foi filtrada, lavada com 10 mL de uma mistura a 1:1 de acetato de etila:éter metil tert-

butílico, seguido por 5 mL de acetato de etila. O solvente residual foi removido por vácuo para fornecer 3,51 gramas (63%) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Era visível um contaminante amarelo.

5 EXEMPLO 2: 87% de Rendimento de Sal de Bis(tio-hidrazida amida) de Dissódio Puro

Uma porção de um terço da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17 mL de éter metil tert-butílico e agitada durante 60
10 minutos (a precipitação ocorreu em menos de 30 minutos). Mais 17 mL de éter metil tert-butílico foram adicionados à pasta semi-fluida espessa resultante, e se agitou durante mais 14 horas. A pasta semifluida resultante foi filtrada, lavada com 10 mL de uma mistura a 1:1 de acetato de
15 etila:éter metil tert-butílico, seguido por 10 mL de acetato de etila. O solvente residual foi removido por vácuo para fornecer 4,84 gramas (87%) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Nenhum contaminante amarelo era visível.

20 EXEMPLO 3: 96% de Rendimento de Sal de Bis(tio-hidrazida amida) de Dissódio Puro

Uma porção de um terço da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17 mL de éter metil tert-butílico e agitada durante 60
25 minutos (a precipitação ocorreu em menos de 30 minutos). Mais 34 mL de éter metil tert-butílico foram adicionados à pasta semi-fluida espessa resultante, e se agitou durante mais 14 horas. A pasta semifluida resultante foi filtrada, lavada com 10 mL de uma mistura a 1:1 de acetato de

etila:éter metil tert-butílico, seguido por 10 mL de acetato de etila. O solvente residual foi removido por vácuo para fornecer 5.35 gramas (96%) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Nenhum
5 contaminante amarelo era visível.

Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referência a suas modalidades preferidas, aqueles versados na técnica entenderão que várias alterações na forma e detalhes podem ser feitas, sem
10 sair do âmbito da invenção englobado pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida), **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:
 - 5 - combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e
 - combinação da solução e éter metil tert-butílico, precipitando, dessa forma, um di-sal da bis(tio-
10 hidrazida amida).
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que se empregam pelo menos cerca de dois equivalentes molares da base para cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra.
- 15 3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é miscível em água e é selecionado dentre um álcool C1-C4 alifático, uma cetona C1-C4 alifática, um éter C2-C4 alifático, um éter C2-C4 ciclo-alifático, dioxano dimetila
20 formamida, dimetila sulfóxido, N-metila pirrolidona, um glicol, um éter alquil glicólico, dioxano, e acetonitrila.
4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-
25 butanol, álcool tert-butílico, acetona, tetraidrofurano, e metil etil cetona.
5. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a base é uma amina; um hidróxido de amônio; um hidróxido de metal alcalino; um C1-

C6 alcóxido de metal alcalino; uma amida de metal alcalino; um hidreto de metal alcalino, um alquil metal alcalino ou um aril metal alcalino.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a base é selecionada de hidróxido de sódio, metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butil lítio, butil sódio, butil potássio, fenil lítio, fenil sódio ou fenil potássio.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é substancialmente insolúvel no solvente orgânico.

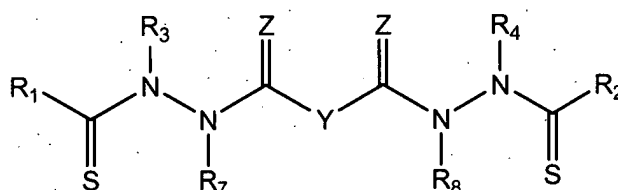
9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é primeiro combinada com o solvente orgânico para formar uma mistura, e a base é adicionada à mistura para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida).

10. Método, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 0,25 e cerca de 2,5 moles de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra são combinados por cada litro de solvente orgânico.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que cerca de 1 mol de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinado por cada litro do solvente orgânico, em que o solvente orgânico é etanol e cerca de 2 a cerca de 5 moles de hidróxido de sódio aquoso são usados como base; ou o solvente orgânico é acetona e

cerca de 2 molaes a cerca de 5 molaes de etóxido de sódio etanólico são usados como base.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte Fórmula Estrutural:



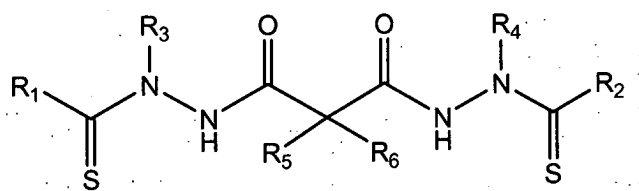
em que:

Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbila de cadeia linear opcionalmente substituído;

R₁-R₄ são, independentemente, -H, um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila opcionalmente substituído ou R₁ e R₃ tomados juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais estão ligados, e/ou R₂ e R₄ tomados juntamente com os átomos de carbono e nitrogênio aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fusionado a um anel aromático; e

Z é O ou S.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte Fórmula Estrutural:



em que:

R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos etila;
5 R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 4-cianofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 4-metoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

10 R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos etila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 4-cianofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

20 R_1 e R_2 são ambos 3-cianofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 3-fluorofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 4-clorofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

25

R_1 e R_2 são ambos 2-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 3-metoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

5 R_1 e R_2 são ambos 2,3-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,3-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

10 R_1 e R_2 são ambos 2,5-difluorofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-difluorofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-diclorofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

15 R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetilfenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

20 R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos ciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

25 R_1 e R_2 são ambos ciclopropila; R_3 e R_4 são ambos etila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos ciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila; R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; Y' é uma ligação;

R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

5 R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é metila e R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é etil e R_6 é -H;

10 R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é n-propila e R_6 é -H;

R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos metila;

R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos etila; R_5 e R_6 são ambos -H;

15 R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila; R_3 é metila, e R_4 é etila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 2-metilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

20 R_1 e R_2 são ambos 2-fenilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos 1-fenilciclopropila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos ciclobutila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

25 R_1 e R_2 são ambos ciclopentila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos cicloexila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos cicloexila; R_3 e R_4 são ambos fenila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são ambos metila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

5 R_1 e R_2 são ambos metila; R_3 e R_4 são ambos *t*-butila; R_5 e R_6 são ambos -H;

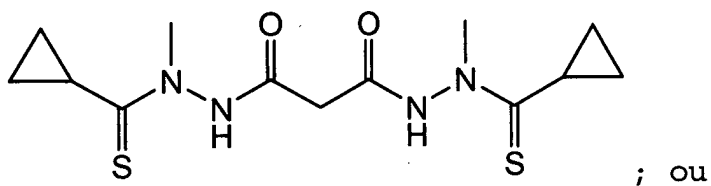
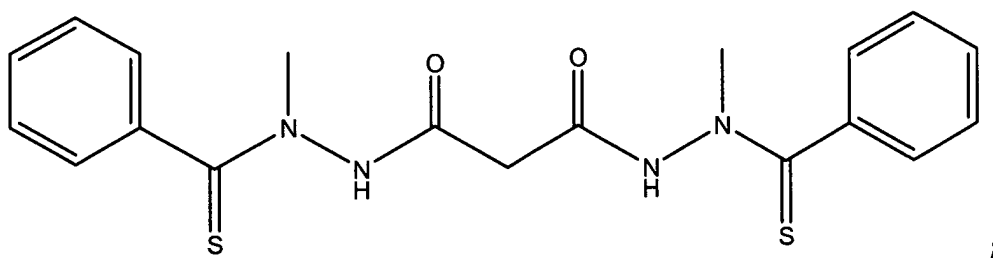
R_1 e R_2 são ambos metila; R_3 e R_4 são ambos fenila; R_5 e R_6 são ambos -H;

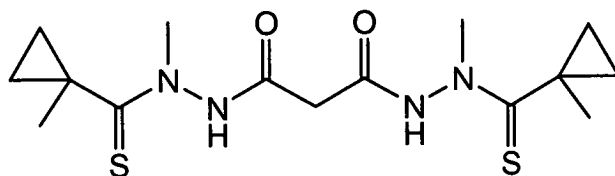
10 R_1 e R_2 são ambos *t*-butila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H;

R_1 e R_2 são etila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H; ou

R_1 e R_2 são ambos *n*-propila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 e R_6 são ambos -H.

15 14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:





15. Método de preparação de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida), **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

- combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para preparar uma mistura;

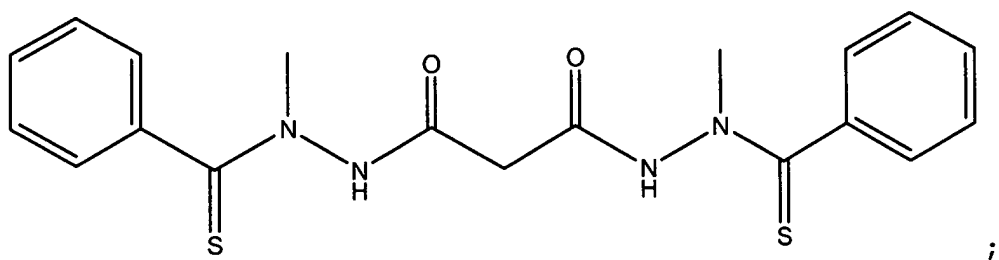
- adição de pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, dessa forma, uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e

- combinação da solução e éter metil tert-butílico para precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida) de uma solução de bis(tio-hidrazida amida).

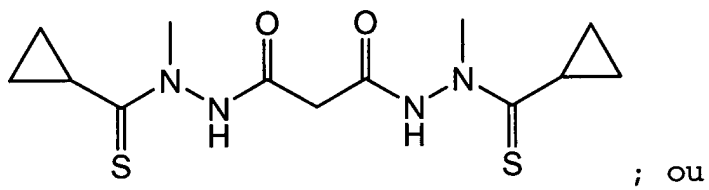
16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é acetona ou etanol.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que a base é etóxido de sódio etanólico ou hidróxido de sódio aquoso.

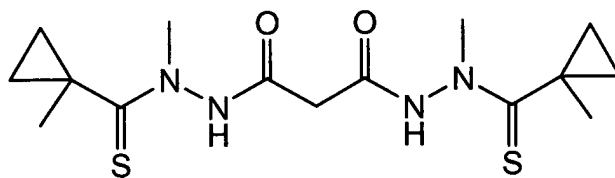
18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



;



; ou



.

RESUMOMÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM DI-SAL DE BIS(TIO-HIDRAZIDA
AMIDA)

Trata-se de um método de preparação de um di-sal
5 de bis(tio-hidrazida amida) que inclui as etapas de
combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um
solvente orgânico e uma base para formar uma solução de
bis(tio-hidrazida amida); e combinação da solução e éter
metil tert-butílico, precipitando, dessa forma, um di-sal
10 da bis(tio-hidrazida amida).

Em algumas modalidades, o método de preparação de
um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de
combinação de uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um
solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona,
15 e metil etil cetona para preparar uma mistura; adição de
pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de
hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de
sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de
potássio à mistura, formando, dessa forma, uma solução; e
20 combinação da solução e éter metil tert-butílico para
precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Os métodos apresentados não requerem
liofilização, e os solvente usados no processo podem ser
prontamente removidos a baixos níveis, consistentes com uma
25 preparação farmacêuticamente aceitável.