

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.06.20	(73) Titular(es): SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 45 HARTWELL AVENUE LEXINGTON, MA 02421 US
(30) Prioridade(s): 2004.06.23 US 582596 P 2005.05.16 US 681368 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.05.09	(72) Inventor(es): LIJUN SUN US KEIZO KOYA US SHOUJUN CHEN US NORIAKI TATSUTA US GUIQING LIANG US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.08.07 197/2013	(74) Mandatário: JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SAIS DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA) PARA O TRATAMENTO DE CANCROS**

(57) Resumo:

REVELAM-SE DISSAIS DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA), QUE SÃO REPRESENTADOS PELA FÓRMULA ESTRUTURAL (I) Y É UMA LIGAÇÃO COVALENTE OU UM GRUPO HIDROCARBILO DE CADEIA LINEAR SUBSTITUÍDO OU NÃO SUBSTITUÍDO. R<SUB.

RESUMO

SAIS DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA) PARA O TRATAMENTO DE CANCROS

Revelam-se dissais de bis(tio-hidrazida amida), que são representados pela Fórmula estrutural (I) Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear substituído ou não substituído. R_{sub}

DESCRIÇÃO

SAIS DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA) PARA O TRATAMENTO DE CANCROS

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

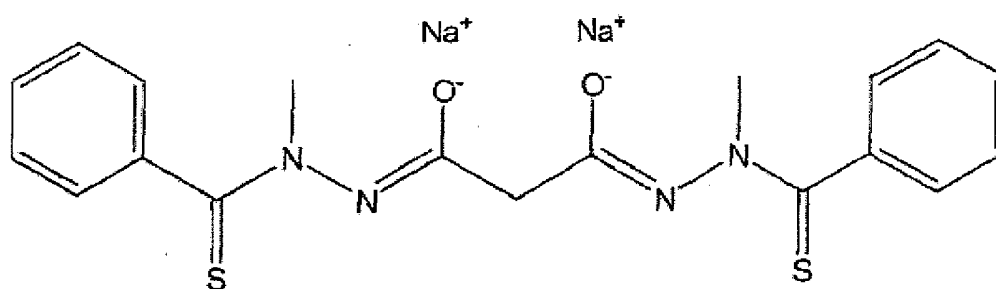
Muitos fármacos estão actualmente disponíveis para serem usados no tratamento de cancro. Contudo, em muitos casos o cancro não responde à terapêutica anti-cancro ou seu crescimento e/ou a metástase é apenas retardada. Mesmo quando um tumor responde inicialmente a uma terapêutica anti-cancro por meio da diminuição do tamanho ou que leva à remissão, o tumor desenvolve frequentemente resistência ao fármaco. Por essas razões, há a necessidade de novos agentes anti-cancro e novos fármacos que possam ser usados para tratar cancros resistentes a múltiplos fármacos.

Certos compostos de bis(tio-hidrazida amida) foram descritos pelos presentes inventores como sendo significativamente citotóxicos para células cancerosas, incluindo células cancerosas que se tornaram resistentes a múltiplos fármacos, e para intensificar a actividade anti-cancro de outros agentes anti-cancro, tais como taxol e Epotilona D (veja-se, por exemplo, Publicações US N°, 2004/0225016 A1, 2003/0045518 e 2003/0119914).

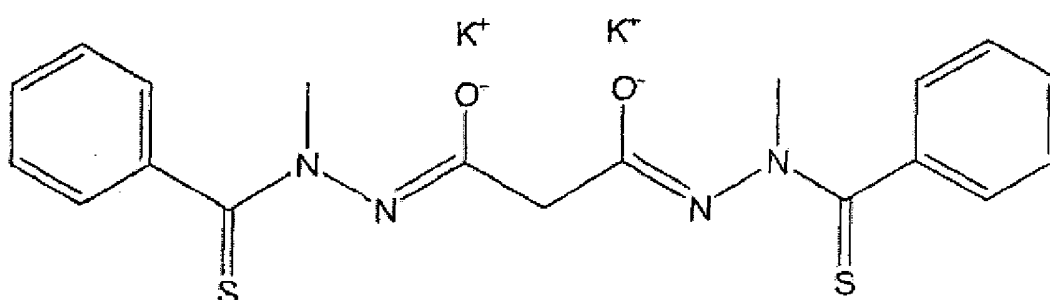
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constatou-se agora que dissais de bis(tio- hidrazida amida) mostram inesperadamente alta solubilidade em água e biodisponibilidade. Por exemplo, sais de dissódio e de dipotássio dos compostos (1) e (2) mostram solubilidade em água superior a 1.000 mg/ml, em comparação com uma solubilidade de cerca de 0,1 mg/ml para a correspondente

forma neutra dos Compostos (1) e (2) (veja-se Exemplos 2, 10 e 15). Observam-se aumentos similares de solubilidade em sais de dissódio e de dipotássio dos Compostos (12), (13) e (14) (veja-se Exemplos 12-15). Além disso, a biodisponibilidade do Composto (1) era de 80 %, enquanto a biodisponibilidade do composto neutro era de 4,8 % (veja-se Exemplo 16). Uma estrutura tautomérica representativa dos Compostos (1) e (2) é mostrada abaixo:



Composto (1)

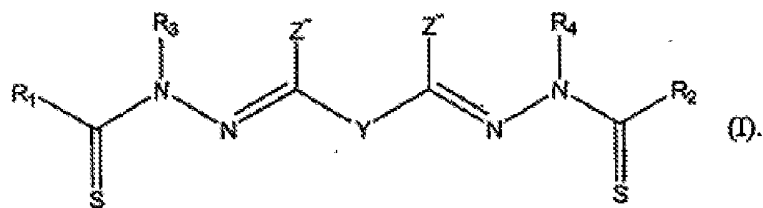


Composto (2)

Com base nesses resultados, revelam-se novos dissais de bis(tio-hidrazida amida) e métodos de tratamento usando um dissal de bis(tio-hidrazida amida).

Descreve-se no presente documento um composto representado pela seguinte Fórmula Estrutural (I), e suas formas tautoméricas:





Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou não substituído. R_1 - R_4 são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído, ou R_1 e R_3 tomados juntos com o carbono e átomos de azoto aos quais eles estão ligados, e/ou R_2 e R_4 tomados juntos com o carbono e átomos de azoto aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fusionado a um anel aromático. Z é -O ou -S. M^+ é um catião monovalente farmacologicamente aceitável e M^{2+} é um catião divalente farmacologicamente aceitável.

Uma forma de realização da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um dissal de bis (tio-hidrazida amida) descrito no presente documento e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser usadas em terapêutica, por exemplo, como agentes anti-câncer.

A presente invenção proporciona também compostos para utilização num método para tratar um paciente com câncer. O método compreende administrar, ao paciente, uma quantidade eficaz de um dissal de bis (tio-hidrazida amida) descrito no presente documento. O dissal de bis (tio-hidrazida amida) é administrado como monoterapêutica (isto é, como único fármaco anti-câncer administrado ao paciente) ou é co-administrado com um ou mais outros fármacos anti-câncer.

A utilização dos dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos no presente documento, no fabrico de um medicamento com a finalidade de tratar cancro num indivíduo, é também contemplado pela presente invenção.

A presente invenção proporciona também um método para preparar um dissal de bis(tio-hidrazida amida). O método inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinar a solução e um anti-solvente orgânico, precipitando, assim, um dissal da bis (tio-hidrazida amida).

Em várias formas de realização, um método para preparar um dissal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico seleccionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para fazer uma mistura; adicionar pelo menos dois equivalentes de uma base seleccionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, assim, uma solução; e combinar a solução e um anti-solvente orgânico seleccionado de pentano, hexano, cicloexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etilo, e éter dietílico para precipitar o dissal da bis(tio- hidrazida amida).

Em várias formas de realização, um método para preparar um dissal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis (tio- hidrazida amida); e separar um dissal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias formas de realização, um método para preparar um dissal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio- hidrazida amida); e combinar a solução e éter metil *terc*-butílico, precipitando, assim, um dissal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias formas de realização, um método para preparar um dissal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico seleccionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para fazer uma mistura; adicionar pelo menos dois equivalentes de uma base seleccionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio á mistura, formando, assim, uma solução; e combinar a solução e éter metil *terc*-butílico para precipitar o sal de bis(tio- hidrazida amida).

Devido ao facto dos dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos terem excelente solubilidade em água e alta biodisponibilidade, eles podem ser usados em formulações com base em água adequadas para administração intravenosa e oral. Além disso, os dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos são relativamente atóxicos, o que permite a utilização dos descritos dissais de bis(tio-hidrazida amida) em dosagens relativamente altas, com efeitos colaterais mínimos. A alta solubilidade em água dos compostos, por sua vez, torna formulações com altas doses possíveis.

A presente invenção também proporciona dissais de bis(tio-hidrazida amida) para utilização no tratamento de cancros, incluindo cancros que se tornaram resistentes a

múltiplos fármacos. Assim, os dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos podem ser usados para tratamento de cancros onde outros regimes com fármacos falharam ou se tornaram ineficazes. Adicionalmente, os dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos são, particularmente, eficazes quando usados em combinação com outros fármacos anti-cancro tal como taxol ou um análogo de taxol.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é a estrutura do taxol (Paclitaxel).

A Figura 2 é a estrutura do taxotere (Docetaxel).

As Figuras 3-23 são, cada uma, a estrutura de um análogo de taxol.

A Figura 24 é a estrutura de um polímero que compreende um grupo de análogo de taxol pendente da cadeia principal do polímero. O polímero é um terpolímero das três unidades monoméricas mostradas.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Descrevem-se no presente documento dissais de bis(tio-hidrazida amida) representados pela Fórmula Estrutural (I).

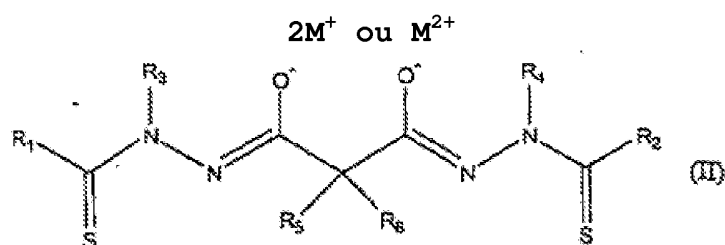
M^+ é um catião monovalente farmaceuticamente aceitável. M^{2+} é um catião divalente farmaceuticamente aceitável. "Farmaceuticamente aceitável" significa que o catião é adequado para administração a um paciente. Exemplos de M^+ e M^{2+} incluem Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , e NR_4^+ , em que cada R é, independentemente, hidrogénio, um grupo alifático substituído ou não substituído (por exemplo, um grupo hidroxialquilo, um grupo aminoalquilo ou

grupo amónio alquilo) ou grupo arilo substituído ou não substituído, ou dois grupos R, tomados juntos, formam um anel heterocíclico não aromático substituído ou não substituído opcionalmente fusionado a um anel aromático. Preferivelmente, o catião farmacologicamente aceitável é Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_3^+ , $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})^+$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, arginina ou lisina. Mais preferivelmente, o catião farmacologicamente aceitável é Na^+ ou K^+ . Na^+ é ainda mais preferido.

Na Fórmula Estrutural (I), Z é preferivelmente -O. Mais preferivelmente, Z é -O; R_1 e R_2 são iguais; e R_3 e R_4 são iguais.

Numa forma de realização, Y na Fórmula Estrutural (I) é uma ligação covalente, $-\text{C}(\text{R}_5\text{R}_6)-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$, *trans*-($\text{CH}=\text{CH}$)-, *cis*-($\text{CH}=\text{CH}$)- ou grupo $-(\text{CC})-$, preferivelmente $-(\text{CR}_5\text{R}_6)-$, R_1 - R_4 são como descritos acima para a Fórmula 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 arilo substituído ou não substituído, ou, R_5 e R_6 , tomados juntos, são um grupo alquilenos C_2 - C_5 substituído ou não substituído. O catião farmacologicamente aceitável é como descrito acima.

Na presente invenção, o dissal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II):



em que:

R_1 e R_2 são, cada um, grupo fenilo substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são, cada um, metilo ou etilo;

R_5 é -H e R_6 é -H ou metilo. M^+ é um catião monovalente farmacologicamente aceitável e M^{2+} é um catião divalente farmacologicamente aceitável.

Também descrito no presente documento, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo ariilo substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são, cada um, um grupo alifático substituído ou não substituído; R_5 é -H; e R_6 é -H, um grupo alifático substituído ou não substituído. Preferivelmente, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo ariilo substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são, cada um, um grupo alquilo; R_5 é -H e R_6 é -H ou metilo. Ainda mais preferivelmente, R_1 e R_2 são, cada um, um grupo fenilo substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são, cada um, metilo ou etilo; e R_5 é -H e R_6 é -H ou metilo. Substituintes adequados para um grupo ariilo representado por R_1 e R_2 e um grupo alifático representado por R_3 , R_4 e R_6 são como descritos a seguir para ariilo e grupos alifáticos.

Também descrito no presente documento, o dissal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II), onde R_1 e R_2 são, cada um, um grupo alifático substituído ou não substituído, preferivelmente, um grupo cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquilo, mais preferivelmente ciclopropilo ou 1-metilciclopropilo. R_3 e R_4 são como descritos para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente ambos são um grupo alquilo substituído ou não substituído; e R_5 e R_6 são como descritos acima, mas R_5 é preferivelmente -H e R_6 é preferivelmente -H, um grupo alifático ou alifático substituído, mais preferivelmente -H ou metilo.

Alternativamente, também descrito no presente documento, o dissal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II), onde R_1 e R_2 são, cada um, um grupo alifático substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente ambos são um grupo alquilo substituído ou não substituído; e R_5 é -H e R_6 é -H ou um grupo alifático opcionalmente substituído. Preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos um grupo cicloalquilo C_3-C_8 com pelo menos um grupo alquilo; R_3 e R_4 são ambos como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente um grupo alquilo; 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 cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquilo; R_3 e R_4 são ambos um grupo alquilo; e R_5 é -H e R_6 é -H ou metilo. Ainda mais preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos ciclopropilo ou 1-metilciclopropilo; e R_3 e R_4 são ambos um grupo alquilo, preferivelmente metilo ou etilo; e R_5 é -H e R_6 é -H ou metilo.

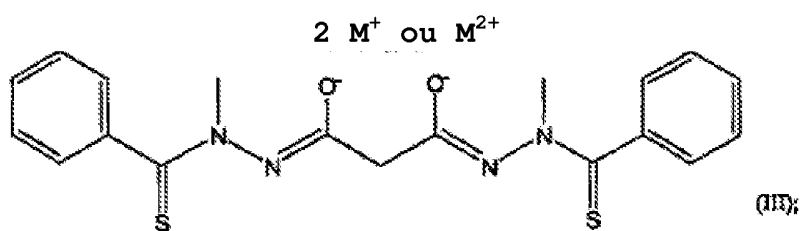
Os seguintes são exemplos específicos de dissais de bis(tio-hidrazida amida) representados pela Fórmula Estrutural (II): R_1 e R_2 são ambos 4-cianofenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos fenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 3-nitrofenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 4-clorofenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,3- dimetoxifenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2-cloro-5-metoxi fenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-difluorometilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-diclorofenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é

metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,6- dimetoxifenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5- dimetilfenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5- dimetoxifenilo; R_3 e R_4 são ambos etilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo, e R_1 e R_2 são ambos 2,5-dietoxifenilo; R_3 e R_4 são ambos metilo; R_5 é -H, e R_6 é metilo. Nesses exemplos, o catião farmacologicamente aceitável representado por M^+ e M^{2+} é como descrito para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ ou $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, mais preferivelmente, Na^+ ou K^+ , ainda mais preferivelmente Na^+ .

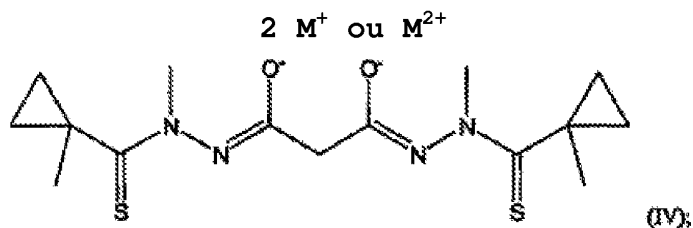
Para vários dissais de bis(tio-hidrazida amida) representados pela Fórmula Estrutural (II), Y é $-CH_2-$. Exemplos incluem em que: R_1 e R_2 são ambos fenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos fenilo, e R_3 e R_4 são ambos etilo; R_1 e R_2 são ambos p-cianofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos p-nitrofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos p-clorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 3-nitrofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 3-cianofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 3-fluorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2-metoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 3-metoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,3-dimetoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2-metoxi-5- clorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos etilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-difluorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2, 5-diclorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetilfenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 2-metoxi-5-clorofenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; R_1 e R_2 são ambos 3,6-dimetoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo; ou R_1 é fenilo; R_2 é 2,5- dimetoxifenilo, e R_3 e R_4 são ambos metilo.

Nesses exemplos, o catião farmacêuticamente aceitável representado por M^+ e M^{2+} como descrito para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente, Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ ou $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, mais preferivelmente, Na^+ ou K^+ , ainda mais preferivelmente Na^+ .

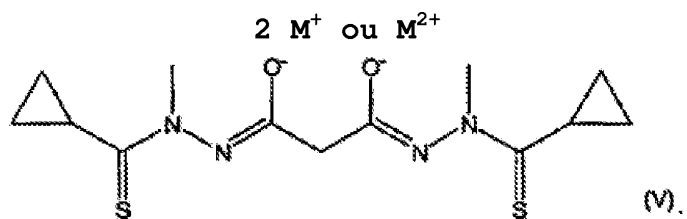
Exemplos preferidos de dissais de bis(tio-hidrazida amida) são os seguintes:



Também descritos estão dissais de bis(tio-hidrazida amida) das fórmulas (IV) e (V)



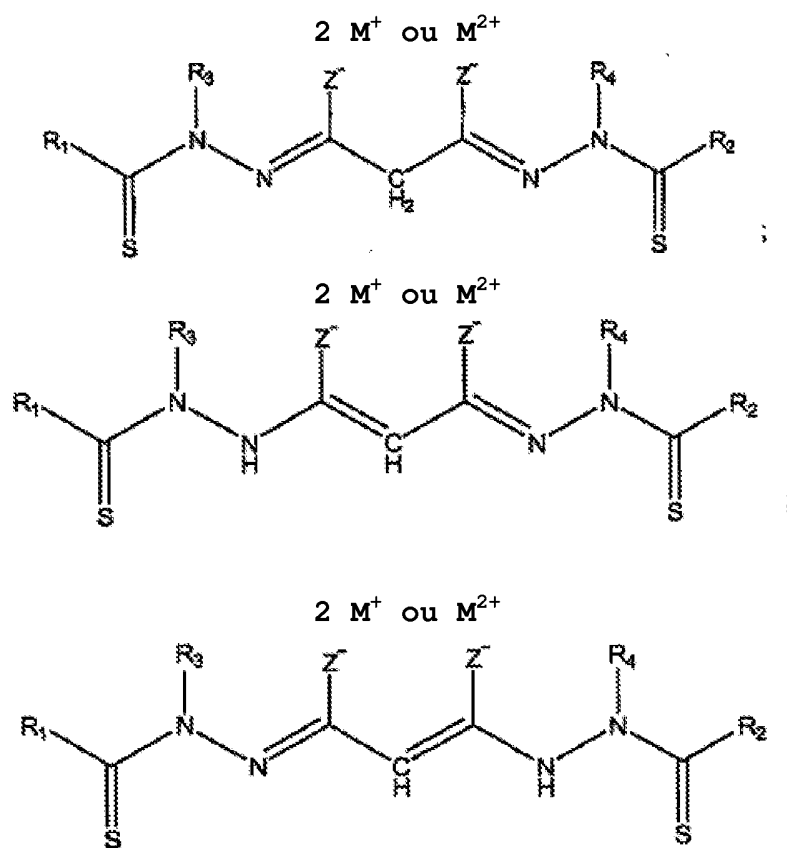
e



$2 M^+$ e M^{2+} são como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I). Preferivelmente, o catião farmacêuticamente aceitável é $2 M^+$, em que M^+ é Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ ou $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$. Mais preferivelmente, M^+ é Na^+ ou K^+ . Ainda mais preferivelmente, M^+ é Na^+ .

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. Preferivelmente, R_1 e R_2 são iguais e R_3 e R_4 são iguais.

Os dissais de bis (tio-hidrazida amida) descritos podem ter formas tautoméricas. A título de exemplo, as formas tautoméricas dos compostos representados, por exemplo, pela Fórmula Estrutural (II), em que Y é $-\text{CH}_2-$, são mostradas a seguir:



É para ser entendido que quando uma forma tautomérica de um composto descrito é mostrada estruturalmente, outras formas tautoméricas estão também abrangidas.

Certos compostos da invenção podem ser obtidos como estereoisômeros diferentes (por exemplo, diastereómeros e

enantiómeros). A invenção inclui todas as formas isoméricas e misturas racémicas dos compostos descritos e métodos para tratar um paciente com tanto isómeros puros como com misturas destes, incluindo misturas racémicas. Os estereoisómeros podem ser separados e isolados usando-se qualquer método adequado, tal como cromatografia.

Um "grupo hidrocarbilo de cadeia linear" é um grupo alquilenos, isto é, $-(CH_2)_y-$, com um ou mais (preferivelmente um) grupos metileno internos opcionalmente substituídos com um grupo de ligação, y é um número inteiro positivo (por exemplo, entre 1 e 10), preferivelmente, entre 1 e 6, e mais preferivelmente 1 ou 2. Um "grupo de ligação" refere-se a um grupo funcional que substitui um metileno numa hidrocarbilo de cadeia linear. Exemplos de grupos de ligação adequados incluem uma cetona ($-C(O)-$), alceno, alcino, fenileno, éter ($-O-$), tioéter ($-S-$), ou amina ($-N(R^a)-$), era que R^a é como definido a seguir. Um grupo de ligação preferido é $-C(R_5R_6)-$, em que R_5 e R_6 são como foram definidos acima. Substituintes adequados para um grupo alquilenos e um grupo hidrocarbilo são aqueles que não interferem substancialmente na actividade anti-cancro dos compostos descritos. R_5 e R_6 são substituintes preferidos para um grupo alquilenos ou hidrocarbilo representado por Y .

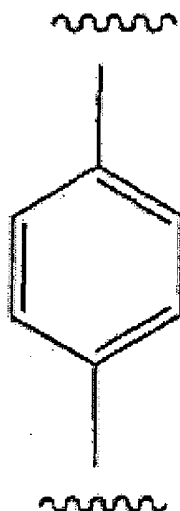
Um grupo alifático é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, não aromático, que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação. Tipicamente, um grupo, alifático de cadeia linear ou ramificada tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, preferivelmente, de 1 a cerca de 10, e um grupo alifático cíclico tem de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente, de 3 a cerca de 8. Um grupo alifático é, preferivelmente, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-

propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo ou octilo, ou um grupo cicloalquilo com 3 a cerca de 8 átomos de carbono. Um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada de C_1-C_8 ou um grupo alquilo cíclico C_3-C_8 é também referido como um grupo "alquilo de cadeia curta".

O termo "grupo aromático" pode ser usado intercambiavelmente com "arilo", "anel arilo", "anel aromático", "grupo alquilo" e "grupo aromático". Grupos aromáticos incluem grupos aromáticos carbocíclicos tais como fenilo, naftilo, e antracilo, e grupos heteroarilo tais como imidazolilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirroíla, pirazinilo, tiazol, oxazolilo, e tetrazol. O termo "grupo heteroarilo" pode ser usado intercambiavelmente com "heteroarilo", "anel heteroarilo", "anel heteroaromático" e "grupo heteroaromático". Grupos heteroarilo são grupos aromáticos que compreendem um ou mais heteroátomos, tais como enxofre, oxigénio e azoto, na estrutura do anel. Preferivelmente, grupos heteroarilo compreendem de um a quatro heteroátomos.

Grupos aromáticos incluem também sistemas de anéis aromáticos policíclicos fusionados, nos quais um anel aromático carbocíclico ou anel heteroarilo é fusionado a um ou mais outros anéis heteroarilo. Exemplos incluem benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzooxazol, benzimidazol, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

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



Substituintes para um grupo arileno são como descritos a seguir para um grupo arilo.

Anéis heterocíclicos não aromáticos são anéis não aromáticos que incluem um ou mais heteroátomos tal como azoto, oxigénio ou enxofre no anel. O anel pode ter cinco, seis, sete ou oito membros. Preferivelmente, os grupos heterocíclicos compreendem de um a cerca de quatro heteroátomos. Exemplos incluem tetrahydrofuranilo, tetrahydrothiophenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, e tiazolidinilo.

Substituintes adequados num grupo alifático (incluindo um grupo alquilenos), grupo heterocíclico não aromático, grupo benzílico ou arilo (carbocíclico ou heteroarilo) são aqueles que não interferem substancialmente na actividade anti-cancro dos compostos descritos. Um substituinte interfere substancialmente com a actividade anti-cancro quando a actividade anti-cancro é reduzida de mais que 50 % num composto com o substituinte em comparação com um composto sem o substituinte. Exemplos de substituintes adequados incluem $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, -

COOR^a , $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^a$, $-\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHCOR}^a$, $-\text{NR}^c\text{COR}^a$,
 $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONR}^a\text{H}$, $-\text{NHCON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, NR^cCONH_2 , $-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{H}$, $-\text{NR}^c\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$,
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$,
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{NR}^d\text{H}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$,
 $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$,
 $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHR}^a$, $-\text{NHR}^a\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{SO}_2\text{NHR}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{CH}=\text{CHR}^a$, $-\text{CH}=\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{CR}^c=\text{CHR}^a$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CCR}^a$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$.

R^a - R^d são, cada um, independentemente, um grupo alquilo, grupo aromático, grupo heterocíclico não aromático ou $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, tomados juntos, formam um grupo heterocíclico não aromático substituído ou não substituído. O grupo alquilo, aromático e heterocíclico não aromáticos representados por R^a - R^d e o grupo heterocíclico não aromático representado por $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$ são, cada um, opcional e independentemente, substituídos com um ou mais grupos representados por $\text{R}^\#$.

$\text{R}^\#$ é R^+ , $-\text{OR}^+$, $-\text{O}$ (haloalquilo), $-\text{SR}^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NCS}$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^+$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NCH}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHNHCO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, ou $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$.

R^+ é $-\text{H}$, um grupo alquilo C_1 - C_4 , um grupo heteroarilo monocíclico, um grupo heterocíclico não aromático, ou um grupo fenilo opcionalmente substituído com alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, amina, alquilamina ou dialquilamina. Opcionalmente, o

grupo $-N(R^+)_2$ é um grupo heterocíclico não aromáticos, com a condição de que grupos heterocíclicos não aromáticos representados por R^+ e $-N(R^+)_2$ que compreendem uma amina secundária no anel são opcionalmente acilados ou alquilados.

Substituintes opcionais para um grupo fenilo, incluindo os grupos fenilo representados por R_1-R_4 , incluem alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , fenilo, benzilo, piridilo, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

Uma outra forma de realização da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um dissal de bis (tio-hidrazida amida) descritos no presente documento e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados podem conter ingredientes inertes que não inibam a actividade biológica dos dissais descritos. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis devem ser biocompatíveis, isto é, atóxicos, não inflamatórios, não imunogénicos e livres de outras reacções indesejadas mediante a administração a um paciente. Técnicas de formulação farmacêutica padrão podem ser utilizadas, tais como aquelas descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. A formulação do composto a ser administrado variará de acordo com a via de administração seleccionada (por exemplo, solução, emulsão, cápsula). Veículos farmacêuticos adequados para administração parenteral incluem, por exemplo, água estéril, solução salina fisiológica (solução salina contendo cerca de 0,9 % mg/ml de álcool benzílico), solução salina tamponada com fosfato, solução de Hank, lactato de Ringer e similares. Métodos para encapsular composições (tais como num

revestimento de gelatina dura ou ciclodextrinas) são conhecidos na técnica (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Uma outra forma de realização da presente invenção é a utilização dos compostos da presente invenção num método para tratar um paciente com cancro. Opcionalmente, o método da invenção pode ser usado para cancro resistente a múltiplos fármacos. O método compreende a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um dissal de bis(tio-hidrazida amida) descrito no presente documento. Preferivelmente, uma ou mais fármacos anti-cancro adicionais são co-administrados com o dissal de bis(tio-hidrazida amida). Exemplos de fármacos anti-cancro estão descritos a seguir. Preferivelmente, a fármaco anti-cancro é um agente que estabiliza microtúbulos, tal como taxol ou um análogo de taxol.

Um "paciente" é um mamífero, preferivelmente um ser humano, mas pode ser também um animal que necessite de tratamento veterinário, por exemplo, animais de estimação (por exemplo, cães, gatos e similares), animais de criação (por exemplo, vacas, carneiros, porcos, cavalos, e similares), e animais de laboratório (tais como, ratos, ratinhos, porquinhos-da-índia, e similares).

Como visto acima, uma forma de realização da presente invenção é direccionada à utilização dos compostos da presente invenção para tratar pacientes com cancro. "Tratar um paciente com cancro" inclui conseguir, parcial ou substancialmente, um ou mais dos seguintes: deter o crescimento ou disseminação de um cancro, reduzir a extensão de um cancro (por exemplo, reduzir o tamanho de um tumor ou reduzir o número de locais afectados), inibir a taxa de crescimento de um cancro, e atenuar ou aperfeiçoar

um sintoma clínico ou indicador associado a um cancro (tal como componentes teciduais ou do soro).

Cancros que podem ser tratados ou prevenidos pelos métodos da presente invenção incluem, mas sem limitação, sarcomas e carcinomas humanos, por exemplo, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovióma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma do cólon, cancro pancreático, cancro da mama, cancro do ovário, cancro da próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorífera, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do ducto da bile, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de célula pequena, carcinoma da bexiga, carcinoma endotelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por exemplos, leucemia linfocítica aguda e leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica e eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia (granulocítica) mielocítica crónica e leucemia linfocítica crónica); e policitemia vera, linfoma (doença de Hodgkin e doença de não-Hodgkin), mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, e doença da cadeia pesada.

Outros exemplos de leucemia incluem leucemias agudas e/ou crónicas, por exemplo, leucemia linfocítica (por

exemplo, como exemplificado pela linha de células (murinas) p388), leucemia linfocítica granular grande, e leucemia linfoblástica; leucemias de células T, por exemplo, leucemia de células T (por exemplo, como exemplificada por linhas de células CEM, Jurkat, e HSB-2 (aguda), YAC-1 (murino)), leucemia T-linfocítica, e leucemia T-linfoblástica; leucemia de células B (por exemplo, como exemplificada pela linha de células SB (aguda)), e leucemia B-linfocítica; leucemias de células mistas, por exemplo, leucemia de células B e T e leucemia, linfocítica B e T; leucemias mieloides, por exemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por exemplo, como exemplificada pela linha de células HL-60 (promielócito), e leucemia mielógena (por exemplo, como exemplificada pela linha de células K562 (crónica); leucemia neutrofílica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (por exemplo, como exemplificada pela linha de células THP-1 (aguda); leucemia mielomonocítica; leucemia mieloide do tipo Naegeli; e leucemia não linfocítica. Outros exemplos de leucemias estão descritas no Capítulo 60 de *The Chemotherapy Sourcebook*, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) e Seção 35 do *Holland Frie Cancro Medicine*, 5^a Edição, Baste *et al.* Eds., B.C. Decker Inc. (2000).

Acredita-se que o método descrito seja particularmente eficaz no tratamento de um paciente com tumores não sólidos, tal como mieloma múltiplo.

Acredita-se também que o método descrito seja particularmente eficaz contra leucemia T (por exemplo, como exemplificada por linhas de células Jukart e CEM); leucemia B (por exemplo, como exemplificada pela linha de células SB); promielócitos (por exemplo, como exemplificado pela linha de células HL-60); sarcoma uterino (por exemplo, como exemplificado pela linha de células MES-SA); leucemia

monocítica (por exemplo, como exemplificado pela linha de células THP-1 (agudo)); e linfoma (por exemplo, como exemplificado pela linha de células U937); mais preferivelmente, o método utiliza o sal de dissódio do Composto (1).

O método descrito é particularmente eficaz no tratamento dos pacientes cujo cancro se tornou "resistente a múltiplos fármacos". Cancro, que inicialmente respondeu a um fármaco anti-cancro se torna resistente ao fármaco anti-cancro quando a fármaco anti-cancro não é mais eficaz no tratamento do paciente com cancro. Por exemplo, muitos tumores responderão inicialmente ao tratamento com um fármaco anti-cancro por redução do tamanho ou mesmo provocando a remissão, somente para desenvolver resistência ao fármaco. Tumores resistentes ao fármaco são caracterizados por um reinício de seu crescimento e/ou reaparecimento depois de ter aparentemente remitido, apesar da administração de dosagens aumentadas da fármaco anti-cancro. Cancros que desenvolveram resistência a duas ou mais fármacos anti-cancro são ditos serem "resistentes a múltiplos fármacos". Por exemplo, é comum que cancros se tornem resistentes a três ou mais agentes anti-cancro, frequentemente cinco ou mais agentes anti-cancro e algumas vezes a dez ou mais agentes anti-cancro.

Uma "quantidade eficaz" é a quantidade de composto na qual um resultado clínico benéfico é obtido quando o composto é administrado a um paciente com cancro. Um "resultado clínico benéfico" inclui uma redução da massa do tumor, uma redução da metástase, uma redução da gravidade dos sintomas associados ao cancro e/ou um aumento de longevidade do paciente em comparação com a ausência de tratamento. A quantidade precisa do composto administrado a um paciente dependerá do tipo e gravidade da doença ou

condição e das características do paciente, tais como saúde geral, idade, sexo, peso corporal e tolerância aos fármacos. Será também dependente do grau, gravidade e tipo de cancro. Aquele perito na especialidade será capaz de determinar dosagens apropriadas dependendo desses e outros factores. Quantidades eficazes dos compostos descritos variam tipicamente entre cerca de 1 mg/mm² por dia e cerca de 10 g/mm² por dia, e, preferivelmente, entre 10 mg/mm² por dia e cerca de 5 g/mm². Quando co-administrado com um outro agente anticanceroso, uma "quantidade eficaz" do segundo agente anticanceroso dependerá do tipo de fármaco usada. Dosagens adequadas são conhecidas para agentes anti-cancro aprovados e podem ser ajustadas pelo perito na especialidade de acordo com a condição do paciente, o tipo de cancro que está sendo tratado e a quantidade de dissal de bis(tio- hidrazida amida) que está a ser usada.

Os dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos são administrados por qualquer via adequada, por exemplo, oralmente em cápsulas, suspensões ou comprimidos ou por administração parenteral. Administração parenteral pode incluir, por exemplo, administração sistémica, tal como injeção intramuscular, intravenosa, subcutânea, ou intraperitoneal. Os dissais de bis(tio-hidrazida amida) podem ser administrados também oralmente (por exemplo, na dieta), topicamente, por inalação (por exemplo, intrabrônquica, intranasal, inalação oral ou gotas intranasais), ou rectalmente, dependendo do tipo de cancro a ser tratado. Administrações orais e parentéricas são os modos mais preferidos de administração.

Também descrito no presente documento, os dissais de bis(tio-hidrazida amida) podem ser co-administrados com outros agentes anti-cancro tais como Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatina,

acivina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ansacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; empromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozol; cloridrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluoruracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gencitabina; cloridrato de gencitabina; hidroxiiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante, ou rIL2), interferão alfa-2a; interferão alfa-2b; interferão alfa-n1; interferão alfa-n3; interferão beta-I a; interferão gama-Ib; iproplatina; cloridrato de irinotecana, acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantraona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina;

metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocrimina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromana; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; profiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; sintrazeno; esparfosato sódio; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplastina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoprofina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorelina; cloridrato de tubulozol; uracilo mostarda; uredepa; vapreotida; sulfato de vimblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina.

Outros fármacos anti-câncer incluem, mas sem limitação, 20-epi-1,25-diidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; anrubicina; ansacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1

morfogenética anti-dorsalizante; antiandrogénio, carcinoma
 protástico; antiestrogénio; anti-neoplaston;
 oligonucleótidos antissense; glicinato de afidocolina;
 moduladores de genes da apoptose; reguladores da apoptose;
 ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase;
 asulacrina; atamestano, atrimustina; axinastatina 1;
 axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina;
 azatirosina; derivados de bacatina III; balanol;
 batimastate; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas;
 benzoilstauroporina; derivados de beta-lactam; beta-
 aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de
 bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina;
 bisnafida; bistrateno A; breflato; bropirimina; budotitano;
 butionina sulfoximina; calcipotriol; calfoestina C;
 derivados de campotecina; canaripox 11-2; capecitabina;
 carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3;
 CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina;
 inibidores de caseína cinase (ICOS); castanospermina;
 cecoprina B; cetrorrelis; clorlins; cloroquinoxalina
 sulfonamida; cicaprosta; cis-porfirina; cladribina;
 análogos de clomifeno; clotrimazol; colísmicina A;
 colismicina B; combrestatina A4; análogo de combrestatina;
 conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8;
 derivados de criptoficina A; curacina A;
 ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina;
 octofosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina;
 dacliximab; decitabina; desidrodidemnina B; deslorrelina;
 dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil;
 diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina, diidro-
 5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina;
 docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno;
 dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina;
 edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur;
 epirrubicina; análogo de estramustina; agonistas de
 estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazol; fosfato

de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina;
 fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol;
 flezelastina; fluasternona; fludarabina; cloridrato de
 fluordaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina;
 fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de gálio;
 galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase;
 gencitabina; inibidores de glutatona; hepssulfam;
 heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
 ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona;
 ilomfosina; ilomastate; imidazoacridonas; imiquimod;
 peptideos imunoestimulantes; inibidor de receptor do factor
 1 de recrescimento similar à insulina; agonistas de
 interferão; interferões; interleucinas; iobenguana;
 iodoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina;
 isobengazol; isoomoalicondrina B; itasetrona;
 jasplaquinolida; caalalida F, triacetato de lamelarina-N;
 lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano;
 leptolstatina; letrozol; factor inibidor de leucemia;
 leucócito interferão alfa;
 leuprolida+estrogénio+progesterona; leuprorrelina;
 levamisol; liarozol; análogo de poliamina linear; péptido
 dissacarídeo lipofílico; compostos de platina lipofílicos;
 lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol;
 lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina;
 lurtotecana; lutétio texafirina; lisofilina; peptideos
 líticos; maitansina; manostatina A; marimastato;
 masoprolol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores
 de metaloproteínase matriz; menogaril; merbarona;
 meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF;
 mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadeia dupla
 desemparelhada; mitoguazona; mitolactol; análogos de
 mitomicina; mitonafida; factor de crescimento de
 fibroblastos mitotoxínicos-saporina; mitoxantrona;
 mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal,
 gonadotrofina coriônica humana; monofosforil lipídio A+sk

de parede celular de micobactéria; mopidamol; inibidor de gente resistente a múltiplos fármacos; terapêutica com base em supressor de tumor múltiplo 1; agente anticanceroso de mostarda; micaperóxido B; extracto da parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina, benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubiciha; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; pentosana polissulfato de sódio; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de activador de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bisacridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassoma; imunomodulador com base em proteína A; inibidor de proteína cinase C; inibidores de proteína cinase C, microalga; inibidores de proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleósido fosforilase; purpurinas; pirazolacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada- polietileno; antagonistas inibidores de raf; raltitrexedo; ramosetrona; inibidores de ras farnesil proteína transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rénio R₆ 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona BI; ruboxil;

safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustiria; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleótidos de senso; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação de antigénio de cadeia simples; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de célula estaminal; inibidores de divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo, superactivo; suradista; suramina; suainsonina; glicosaminaglicanas; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoeitina; mimético de trombopoeitina; timalfasina; agonista de receptor de timopoietina; timotrinana; hormona estimuladora da tireoide; estanho etil etiopurpurina; tirapazimina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de célula estaminal totipotente; inibidores de tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inibidores de tirosina cinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor de crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas de receptor de uroquinase; vaproetida; variolina B; sistema de vectores, terapêutica genética de eritrócitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; estimalámero de zinostatina. Fármacos anti-cancro adicionais preferidas são 5-fluoruracilo e leucovorina.

Exemplos de anticorpos terapêuticos que podem ser usados incluem, mas sem limitação, HERCEPTIN® (Trastuzumabe) (Genentech, CA), que é um anticorpo monoclonal anti-HER₂ humanizado para o tratamento de pacientes com cancro da mama metastático; REOPRO® (abciximabe) (Centocor), que é um receptor de anti-glicoproteína IIb/IIIa nas plaquetas para a prevenção de formação de coágulos; ZENAPAX® (daclizumabe) (Roche Pharmaceuticals, Suíça), que é um anticorpo monoclonal anti-CD25 humanizado, imunossupressor para a prevenção de rejeição aguda, a aloenxerto renal; PANOREX, que é um anticorpo IgG2a antígeno na superfície de células anti-15-IA murino (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC₂ que é um anticorpo IgG (epítipo GD3) antiidiotipo murino (ImClone System); IMC-C₂₂5, que é um anticorpo IgG anti-EGFR quimérico (ImClone System); VITAXIN™, que é anticorpo integrina anti-αV(33 humanizado (Applied Molecular Evolution/Medlmune); Campath 1H/LDP-O3 que é um anticorpo IgG1 anti-CD52 (Leukosite); Smart M195 que é um anticorpo IgG anti-CD33 humanizado (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™ que é um anticorpo IgG1 anti-CD20 quimérico (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LUMPHOCIDE™ que é um anticorpo IgG anti-CD22 humanizado (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscam (marcado com Tc-99; radioimageamento; Immunomedics); Nuvion (contra CD3; Proteína Design Labs); CM3 é um anticorpo anti-ICAM3 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114 é um anticorpo anti-CD80 primatizado (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ é um anticorpo anti-CD20 radiomarcado (IDEC/Schering AG); IDEC-131 é um anticorpo anti-CD40L humanizado (IDEC/Eisai); IDEC-151 é um anticorpo antiCD4 primatizado (IDEC); IDEC-152 é um anticorpo anti-CD23 primatizado (IDEC/Seikagaku); anti-CD3 SMART é uma IgG anti-CD3 humanizada (Protein Design Lab); 5G1.1 é um anticorpo de factor anticomplemento 5 (C₅) humanizado (Alexion Pharm); D2E7 é um anticorpo

anti-TNF- α humanizado (CAT/BASF); CDP870 é um fragmento Fab anti-TNF- α humanizado (Celltech); IDEC-151- é um anticorpo IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharma/SmithKline Beecham); MDX-CD4 é um anticorpo IgG anti-CD4 humano (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-estreptavidina (+biotina-ítrio 90; NeoRx); CDP571 é um anticorpo IgG4 anti-TNF- α (Celltech); LDP-02 é um anticorpo IgG anti- $\alpha 4\beta 7$ humanizado (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A é um anticorpo IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™ é um anticorpo IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGREN™ é um anticorpo IgG anti-VLA humanizado (Elan); e CAT-152 é um anticorpo anti-TGF- β_2 humano (Cambridge Ab Tech).

Agentes quimioterápicos que podem ser usados nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, agentes alquilantes, antimetabólitos, produtos naturais, ou hormonas. Exemplos de agentes alquilantes úteis para o tratamento ou prevenção de malignidade de células T nos métodos e composições descritos no presente documento incluem, mas sem limitação, mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosoureas (por exemplo, carmustina, lomustina, etc.), ou triazenos (decarbазina, etc.). Exemplos de antimetabólitos úteis para o tratamento ou prevenção de malignidades de células T nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, análogo de ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Exemplos de produtos naturais úteis no tratamento ou prevenção de malignidades de células T nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, alcaloides da vinca (por exemplo, vimblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etopósido),

antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), ou modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferão alfa).

Exemplos de agentes alquilantes úteis para o tratamento ou prevenção de cancro nos métodos e composições descritos no presente documento incluem, mas sem limitação, mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosoureas (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc), ou triazenos (decarbazina, etc.). Exemplos de antimetabólitos úteis para o tratamento ou prevenção de cancro nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, análogo de ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, fluoruracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Exemplos de produtos naturais úteis para o tratamento ou prevenção de cancro nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, alcaloides da vinca (por exemplo, vimblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por exemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), ou modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferão alfa). Exemplos de hormonas e antagonistas úteis no tratamento ou prevenção de cancro nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de

medroxiprogesterona), estrogénios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrogénio (por exemplo, tamoxifeno), androgénios (por exemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrogénio (por exemplo, flutamida), análogo de hormona libertador de gonadotropina (por exemplo, leuprolida). Outros agentes que podem ser usados nos métodos e com as composições da invenção para o tratamento ou prevenção de cancro incluem complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina), antracenodiona (por exemplo, mitoxantrona), ureia substituída (por exemplo, hidroxiureia), derivado de metil hidrazina (por exemplo, procarbazina), supressor adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida).

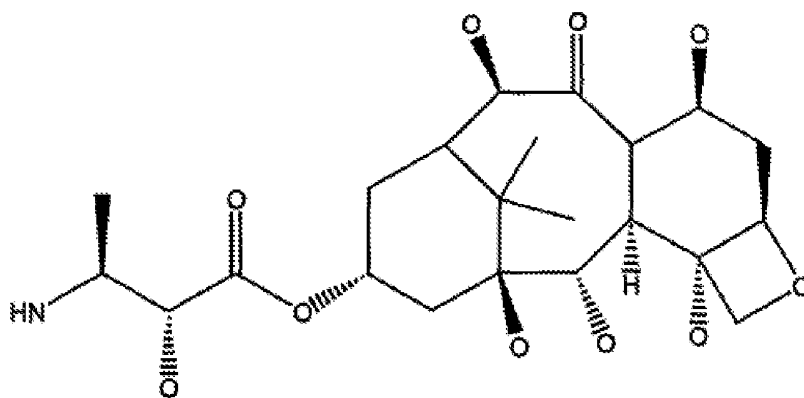
Acredita-se que os dissais de bis(tio-hidrazida amida) da presente invenção são particularmente eficazes quando co-administrados com agentes anti-cancro, que agem por retenção das células nas fase G2-M devido à estabilização de microtúbulos. Assim, o método descrito inclui, preferivelmente, co-administração de fármacos anti-cancro que agem por esse mecanismo. Exemplos de fármacos anti-cancro que agem por retenção das células nas fases G2-M devido à estabilização de microtúbulos incluem, sem limitação, as seguintes fármacos comercializadas e fármacos em desenvolvimento: Erbulozol (também conhecida como R-55104), Dolastatina 10 (também conhecida como DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de mivobulina (também conhecida como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (também conhecida como NVP-XX-A-2 96), ABT-751 (Abbott, também conhecida como E-7010), Altorirtinas (tais como Altorirtina A e Altorirtina C), Espongistatinas (tais como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, e Espongistatina 9),

Cloridrato de cemadotina (também conhecida como LU-103793 e NSCD-669356), Epotilonas (tais como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (também conhecida como desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (também referida como KOS-862-, dEpoB, e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-Óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (também conhecida como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (também conhecida como Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluorepotilona), Auristatina PE (também conhecida como NSC-654663), Soblidotina (também conhecida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, também conhecida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, também conhecida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daichi), FR-182877 (Fujisawa, também conhecida como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-1 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, também conhecida como ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (também conhecida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, também conhecida como AVE-8063A e CS-39.HC₁), AC-7700 (Ajinomoto, também conhecida como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Candensol, Centaureidina (também conhecida como NSC-10696), T-138067 (Tularik, também conhecida como T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Parkes Hughes Institute, também conhecida como DDE-261 e WHI-261), H10 (Kansas State university), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (também conhecida como BTO-956 e DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, também conhecida como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, também conhecida como MF-569), Narcosina (também conhecida como

NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, também conhecida como MF-191), TMPN (Arizona State University), Acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsarol, Inanocina (também, conhecida como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, também conhecida como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tais como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobia, Isoeleuterobina A, e Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina (Asta Medica), D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilaistina (também conhecida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, também conhecida como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (também conhecida como SPA-110, sal de trifluoracetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Fosfato sódico, de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), e SSR-250411 (Sanofi), e inibidores de Hsp90 tais como geldanaicina, radicicol, herbimicina A, macbecina I e II, novobiocina, 17-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG), 17-Demetoxi-17-[2-(dimetilamino)etilamino]geldanamicina (17DMAG), CNF-1010, inibidores de Hsp90 com base em purina tais como PU3, PU24FC₁, e PU29FC₁, e derivados de oxima de radicicol tais como KF25706 e KF58333.

Taxol, também referido como "Paclitaxel", é um fármaco anti-câncer bem conhecida, que age por aumento e estabilização da formação de microtúbulos. A estrutura do Taxol é mostrada na Figura 1. São conhecidos vários análogos de taxol incluindo taxotere, cuja estrutura é

mostrada na Figura 2. Taxotere é também referido como "Docetaxol". As estruturas de outros análogos de taxol são mostradas nas Figuras 3-23. Esses compostos têm a estrutura básica do taxano como uma característica de estrutura comum e têm sido mostrados como tendo a capacidade de reter células nas fases G2-M devido à estabilização de microtúbulos. Assim, é aparente das Figuras 3-23 que uma grande variedade de substituintes pode decorar a estrutura de taxano sem afectar adversamente a actividade biológica. É também aparente que zero, um ou ambos dos anéis de um análogo de taxol podem ter uma ligação dupla nas posições indicadas. Para fins de clareza, a estrutura básica do taxano é mostrada a seguir na Fórmula Estrutural (VI):

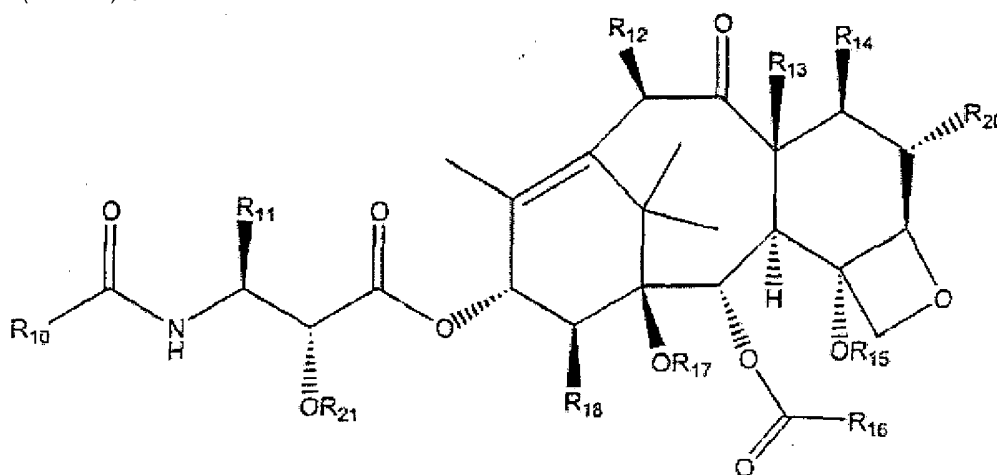


(VI).

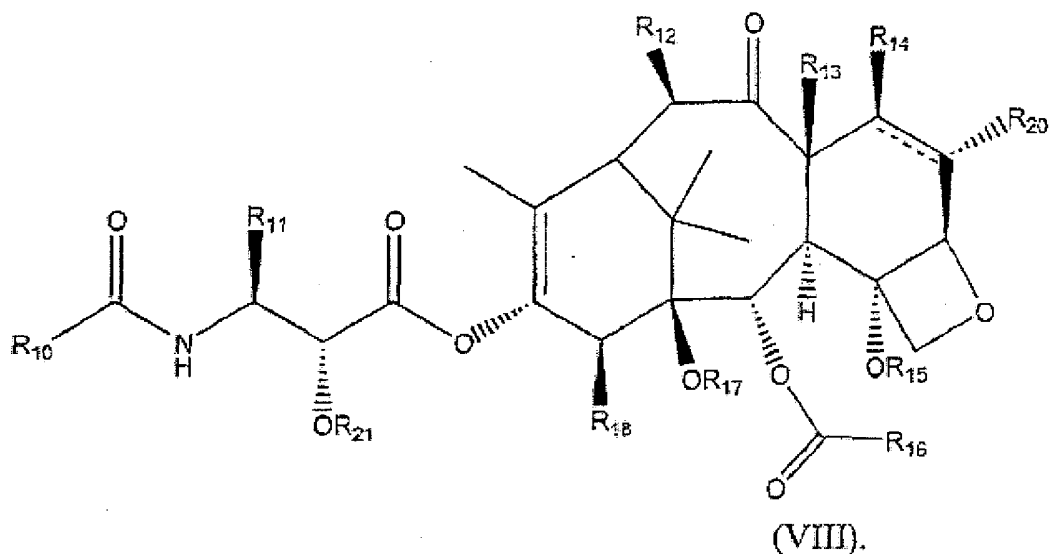
As duplas ligações foram omitidas dos anéis de cicloexano na estrutura do taxano representada pela Fórmula Estrutural (VI). A estrutura básica do taxano pode incluir zero ou uma ligação dupla num ou em ambos os anéis de cicloexano, como indicado nas Figuras 3-23 e nas Fórmulas Estruturais (VII) e (VIII), a seguir. Vários átomos foram também omitidos da Fórmula Estrutural (VI) para indicar locais onde comumente ocorre a variação estrutural dentre os análogos de taxol. Por exemplo, a substituição na

estrutura do taxano com simplesmente um átomo de oxigénio indica que hidroxilo, acilo, alcoxi ou um outro substituinte contendo oxigénio é comumente encontrado no local. Essas e outras substituições na estrutura do taxano podem ser feitas sem perder a capacidade de intensificar e estabilizar a formação de microtúbulos. Assim, o termo "análogo de taxol" é definido no presente documento para significar um composto que tem a estrutura básica do taxol e que promove a formação de microtúbulos. Análogos de taxol podem ser formulados como uma composição coloidal de nanopartículas para aperfeiçoar o tempo de infusão e eliminar a necessidade de distribuir a fármaco com Cremofor, que provoca reacções de hipersensibilidade em alguns pacientes. Um exemplo de análogo de taxol formulado como uma composição coloidal de nanopartículas é ABI-007, que é uma composição coloidal de nanopartículas de paclitaxel estabilizado com proteína que é reconstituída em solução salina.

Tipicamente, os análogos de taxol usados no presente documento são representados pela Fórmula Estrutural (VII) ou (VIII):



(VII).



R₁₀ é um grupo alquilo de cadeia curta, um grupo alquilo de cadeia curta substituído, um grupo fenilo, um grupo fenila substituído, -SR₁₉, -NHR₁₉ ou -OR₁₉.

R₁₁ é um grupo alquilo de cadeia curta, um grupo alquilo de cadeia curta substituído.

R₁₂ é -H, -OH, alquilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta substituído, alcoxi de cadeia curta, alcoxi de cadeia curta substituído, -O-C(O)-(alquilo de cadeia curta), -O-C(O)-(alquilo de cadeia curta substituído), -O-CH₂-O-(alquil inferior)-S-CH₂-O-(alquilo de cadeia curta).

R₁₃ é -H, -CH₃; ou, tomado junto com R₁₄, -CH₂-.

R₁₄ é -H, -OH-, alcoxi de cadeia curta, -O-C(O)-(alquilo de cadeia curta), alcoxi de cadeia curta substituído, -O-C(O)-(alquilo de cadeia curta substituído), -O-CH₂-O-P(O)(OH)₂, -O-CH₂-O-(alquilo de cadeia curta), -O-CH₂-S-(alquilo de cadeia curta) ou, tomado junto com R₂₀, uma ligação dupla.

R₁₅ é -H, acilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta substituído, alcoximetilo, alctiométilo, -OC(O)-O(alquilo de cadeia curta), -OC(O)-O(alquilo de cadeia curta substituído), -OC(O)-NH(alquilo de cadeia curta) ou -OC(O)-NH(alquilo de cadeia curta substituído).

R₁₆ é fenilo ou fenilo substituído.

R₁₇ é -H, acilo de cadeia curta, acilo de cadeia curta substituído, alquilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta substituído, (alcoxi de cadeia curta)metilo ou (alquilo de cadeia curta)tiometilo.

R₁₈ é -H, -CH₃ ou, tomado junto com R₁₇ e os átomos de carbono aos quais R₁₇ e R₁₈ estão ligados, um anel heterocíclico, não aromático, de cinco ou seis membros.

R₁₉ é um grupo alquilo de cadeia curta, um grupo alquilo de cadeia curta substituído, um grupo fenilo, um grupo fenilo substituído.

R₂₀ é -H ou um halogénio.

R₂₁ é -H, alquilo de cadeia curta, alquilo de cadeia curta substituído, acilo de cadeia curta ou acilo de cadeia curta substituído.

Preferivelmente, as variáveis nas Fórmulas Estruturais (VII) e (VIII) são definidas como a seguir: R₁₀ é fenilo, *terc*-butoxi, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH=C(CH₃)₂ ou *para*-clorofenilo; R₁₁ é fenilo, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-furanilo, ciclopropilo ou

para-toluilo; R_{12} é -H, -OH, $\text{CH}_3\text{CO}-$ ou $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-morfolino}$; R_{13} é metilo, ou, R_{13} e R_{14} , tomados juntos, são $-\text{CH}_2-$;

R_{14} é -H, $-\text{CH}_2\text{SHC}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{-O-P(O)(OH)}_2$; R_{15} é $\text{CH}_3\text{CO}-$;

R_{16} é fenilo; R_{17} é -H, ou, R_{17} e R_{18} , tomados juntos, são $-\text{O-CO-O}-$;

R_{18} é -H; R_{20} é -H ou -F; e R_{21} é -H, $-\text{C(O)-CHBr-}(\text{CH}_2)_{13}\text{-CH}_3$ ou $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_{14}\text{-CH}_3$; $-\text{C(O)-CH}_2\text{-CH(OH)-COOH}$, $\text{C(O)-CH}_2\text{-O-C(O)-CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)-CONH}_2$, $-\text{C(O)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ou $-\text{C(O)-O-C(O)-CH}_2\text{CH}_3$.

Um análogo de taxol pode ser também ligado a ou estar pendente de um polímero farmacologicamente aceitável, tal como poliacrilamida. Um exemplo de um polímero desse tipo é mostrado na Figura 24. O termo "análogo de taxol", como é usado no presente documento, inclui tais polímeros.

Os dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos no presente documento podem ser preparados, por um método da invenção. O método de preparar os dissais de bis (tio-hidrazida amida) descritos inclui as etapas de combinar uma bis(tio- hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinar a solução e um anti-solvente orgânico, precipitando, assim, um dissal da bis (tio-hidrazida amida) (por exemplo, os compostos representados pelas Fórmulas Estruturais (II) e (III). Compostos de Fórmulas (I), (IV) e (V) são também descritos no presente documento. As formas neutras dos dissais de bis(tio-hidrazida amida) descritos podem ser preparados de acordo com os métodos descritos na Publicação US N° 2003/0045518 e 2003/0119914, ambos intitulados SYNTHESIS OF TAXOL ENHANCERS e também de acordo

com os métodos descritos na Publicação US N° 2004/0225016 A1, intitulado TREATMENT FOR CANCERS.

Tipicamente, pelo menos dois equivalentes molares da base são utilizados para cada equivalente molar da bis(tio-hidrazida amida) neutra; mais tipicamente, de cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes, ou, preferivelmente, de cerca de 2 a cerca de 2,5 equivalentes.

Bases adequadas podem ser fortes o suficiente para reagir com uma bis(tio-hidrazida amida) para produzir um dissal. Em várias formas de realização, a base pode ser uma amina (por exemplo, trietilamina, difenilamina, butilamina, ou similares); um hidróxido de amónio (por exemplo, hidróxido de tetrametilamónio, hidróxido de tetrabutilamónio, ou similares); um hidróxido de metal alcalino (hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou similares), um alcóxido C₁-C₆ de metal alcalino, ou uma amida de metal alcalino (por exemplo, amida de sódio, diisopropil amida de lítio, ou similares). Em algumas formas de realização, a base é hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, alcóxido C₁-C₆ de sódio, alcóxido C₁-C₆ de potássio, amida de sódio, ou amida de potássio, ou, preferivelmente, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, ou etóxido de sódio.

Em várias formas de realização, a base pode ser um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, ou similares), uma base de metal divalente (por exemplo, óxido de magnésio), um alquil C₁-C₆ metal alcalino (por exemplo, butil lítio), ou um aril metal alcalino (por exemplo, fenil lítio). Mais tipicamente, 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.

Como usado no presente documento, um metal alcalino inclui lítio, sódio, potássio, cézio e rubídio.

O solvente orgânico pode ser qualquer solvente orgânico que seja estável quando a base é adicionada a uma mistura de a bis(tio-hidrazida amida) e o solvente orgânico. Tipicamente, o solvente orgânico é polar o bastante para dissolver o sal de bis (tio-hidrazida amida) formado pelo método para formar uma solução. Em várias formas de realização, o solvente orgânico é miscível em água. O solvente orgânico pode ser em geral selecionado de um álcool alifático C_1-C_4 (por exemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ou similares), uma cetona C_1-C_4 alifática (por exemplo, acetona, metil etil cetona, 2-butanona, ou similares) um éter alifático C_2-C_4 (por exemplo, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, ou similares), um éter cicloalifático C_2-C_4 (por exemplo, tetrahydrofurano, dioxano, ou similares), dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, N-metil pirrolidona, um glicol (por exemplo, etileno glicol, propileno glicol, tetrametileno glicol, ou similares), um éter alquil glicólico (por exemplo, éter dimetílico de etileno glicol, ou similares), e acetonitrilo. Mais tipicamente, o solvente orgânico pode ser selecionado de metanol, etanol, propanol, (por exemplo, 1-propanol, 2-propanol), butanol (por exemplo, 1-butanol, álcool *terc*-butílico, ou similares), acetona, tetrahydrofurano, e metil etil cetona. Preferivelmente, o solvente orgânico pode ser selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona.

Como usado no presente documento, o anti-solvente orgânico é um solvente que quando adicionado à solução produzida combinando-se a base, a bis(tio-hidrazida amida) e o solvente orgânico, faz com que o dissal de bis(tio-

hidrazida amida) se precipite da solução. Tipicamente, o anti-solvente orgânico pode ser seleccionado de um alcano C_5-C_{10} (por exemplo, pentano, éter de petróleo, hexano, heptano, octano, isooctano, ou similares), cicloalcano C_5-C_{10} (por exemplo, ciclohexano, cíclopentano, ou similares), um éster alquílico C_3-C_{10} (por exemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, butirato de metilo, ou similares), um éter alquílico C_3-C_{10} (por exemplo, éter metil etílico, éter dietílico, éter metil propílico, ou similares), benzeno, tolueno, e xileno. Mais tipicamente, o anti-solvente orgânico pode ser seleccionado de éter dietílico, éter dipropílico (por exemplo, propilo como 1-propilo ou 2-propilo), éter metil propílico, éter etil propílico, éter metil *terc*-butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, e éter de petróleo. Em algumas formas de realização, o anti-solvente orgânico pode ser um alcano C_5-C_{10} ou cicloalcano C_5-C_{10} . Em várias formas de realização preferidas, o anti-solvente orgânico pode ser heptano; ou, o anti-solvente orgânico pode ser éter dietílico ou acetato de etilo. Em várias formas de realização preferidas, o anti-solvente orgânico pode ser éter metil *terc*-butílico.

Em várias formas de realização, a bis(tio-hidrazida amida) neutra pode ser substancialmente insolúvel no solvente orgânico, formando, assim uma mistura, por meio do que combinação da base com a mistura forma uma solução de bis(tio-hidrazida amida). Tipicamente, a solução de bis(tio-hidrazida amida) pode ser transparente. Geralmente, entre cerca de 0,25 e cerca de 2,5 mol da bis (tio-hidrazida amida) neutra são combinados por cada litro de solvente orgânico, ou tipicamente entre 0,75 e cerca de 1,5 mol da bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinado por cada litro de solvente orgânico. Preferivelmente, cerca de 1 mol

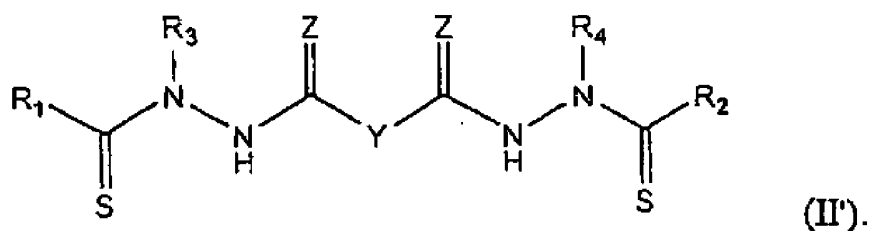
da bis(tio-hidrazida amida) é combinada por cada litro de solvente orgânico.

Como usada no presente documento, uma "solução de bis(tio- hidrazida amida)", quando formada do solvente orgânico, a bis(tio-hidrazida amida) neutra, e a base, pode incluir uma ou mais espécies tais como a bis(tio-hidrazida amida) neutra, o monossal de bis(tio-hidrazida amida), o dissal de bis(tio-hidrazida amida), ou similares.

Em formas de realização preferidas, o solvente orgânico é etanol. Preferivelmente, a base é cerca de 2 a 5 molares de hidróxido de sódio aquoso, ou mais preferivelmente, de cerca de 2 a cerca de 2,5 molares.

Em formas de realização preferidas, o solvente orgânico é acetona. Preferivelmente, a base é cerca de 2 molares a cerca de 5 molares de etóxido de sódio - etanólico, ou mais preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 2,5 molares.

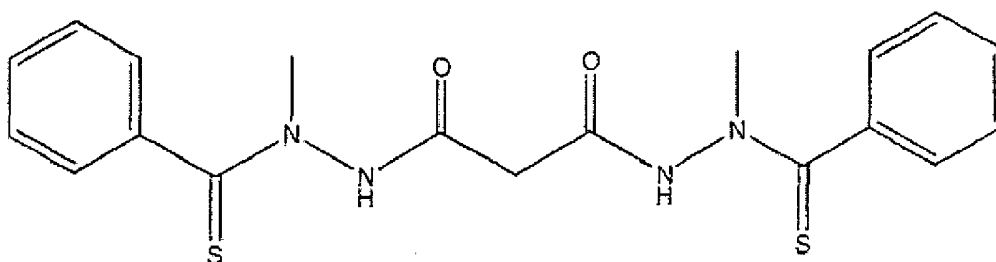
Os dissais de bis(tio-hidrazida amida) preparados pela presente invenção são os dissais descritos no presente documento, que incluem aqueles representados pelas Fórmulas Estruturais (II) e (III). As bis(tio-tio-hidrazida amidas) neutras utilizadas no método descrito para preparar os dissais representados pela Fórmula Estrutural (II) podem ser representadas pela seguinte Fórmula Estrutural (II'), onde as variáveis têm os mesmos valores e valores preferidos como na Fórmula Estrutural (II):



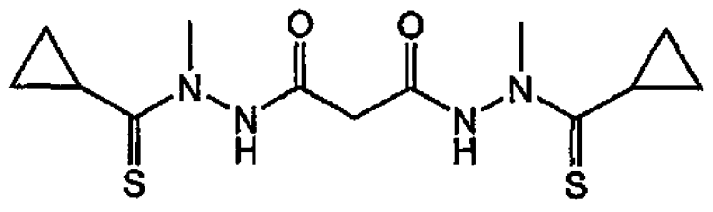
Assim, como é usado no presente documento, uma bis(tio-hidrazida amida) neutra tem pelo menos dois hidrogénios (por exemplo, os hidrogénios ligados aos átomos de azoto na Fórmula Estrutural (II')) que podem reagir com as bases descritas no presente documento para formar um dissal.

Na Fórmula Estrutural (II), M^+ é um catião monovalente farmacologicamente aceitável. M^{2+} é um catião divalente farmacologicamente aceitável como descrito acima.

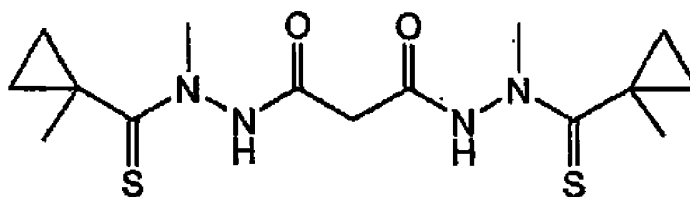
Em várias formas de realização preferidas, o solvente orgânico pode ser acetona; a base pode ser etóxido de sódio etanólico; o solvente orgânico pode ser etanol; a base pode ser hidróxido de sódio aquoso; o anti-solvente pode ser leptano; a bis(tio-hidrazida amida) neutra pode ser:



Também descrito no presente documento, a bis(tio-hidrazida amida) neutra pode ser:



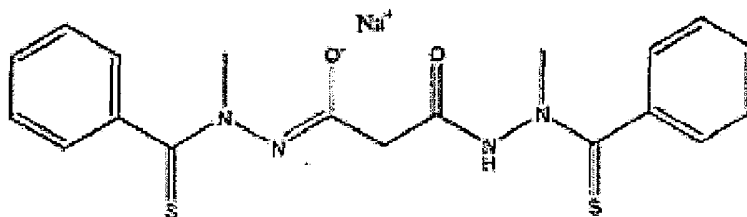
ou



A presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos, que não têm, de modo algum, o objectivo de serem limitativos.

EXEMPLIFICAÇÃO

Exemplo de Referência 1. 2- (N' -metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Sódio: Composto (3)

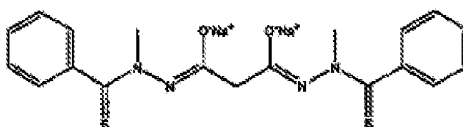


A uma solução transparente agitada de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (2 g) em THF foi adicionada amida sódica (0,2 g) . A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O produto precipitado foi colhido por filtração e lavado com THF e éter. Os sólidos resultantes foram secos a vácuo (0,1 mmHg)

durante 12 horas. Foi obtido um sólido amarelo claro pesando 1,53 g.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm); 2,2-2,7 (m, 2H), 3,1-3,7 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10H). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}_2 \cdot 0,55 \text{ H}_2\text{O}$: C 52,75 %, H 4,66 %, N 12,98 %; encontrada C 52,42 %, H, 4,41 %, N 13,07 %.

Exemplo 2: 2-(N' -Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Dissódio: Composto (1)



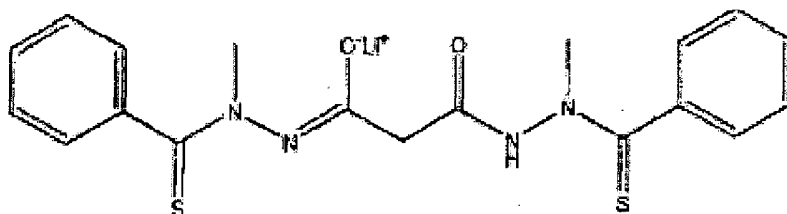
Método A: A uma solução agitada transparente de NaOH (0,358 g, 8,95 mmol) em H_2O (10 ml) foi adicionada N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (1,79 g, 4,48 mmol), à temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada, então o filtrado foi arrefecido com um banho de gelo seco/ $^i\text{PrOH}$ seguido por secagem por congelamento para obter o Composto 1, como um sólido.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm); 2,15 (2H), 3,45 (s, 6H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 4H) . Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0,7 \text{ H}_2\text{O}$ (457,22): C 49,91, H 4,29, N 12,26; encontrada C 49,95, H, 4,17, N 12,05.

Método B: A uma solução agitada de N-Malonil- bis (N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (0,92 g) em THF (15 ml) foi adicionada uma solução de NaOH (0,184 g) em MeOH (15 ml). Depois de 15 minutos sob agitação à temperatura ambiente, a solução resultante foi concentrada e precipitada com éter para produzir 1 g de um pó laranja claro, após filtração.

Os dados físicos para o precipitado estavam de acordo com aqueles obtidos do Método A.

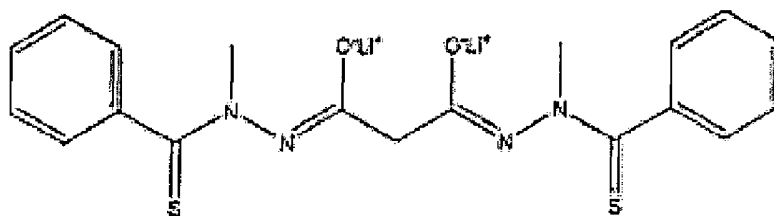
Exemplo de Referência 3. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de lítio: Composto (4)



A uma solução de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'- metil hidrazida) (8 g, 20 mmol) em THF (90 ml) foi adicionada diisopropilamida de lítio (LDA) (20 mmol, 2M em heptano/THF/etil benzeno) a 0°C, e a mistura foi agitada durante 2 horas. O precipitado foi colhido, lavado com EtOAc, e seco para dar um monossal de lítio de N-Malonil-bis(N'- tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (6,5 g) .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,71-7,32 (m, 10H), 3,72-2,73 (m, 9H) .

Exemplo 4. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dilítio: Composto (5)



O Composto 5 foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 3 excepto pelo facto de que 2 equivalentes de LDA foram usados em vez de um equivalente.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,61-7,12 (m, 10H), 3,82-2,29 (m, 8H).

Referência 5. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de etanolamina: Composto (6)

O composto de monoetanolamina foi preparado de modo similar àquele do Exemplo 3 usando-se um equivalente de etanolamina em vez de LDA.

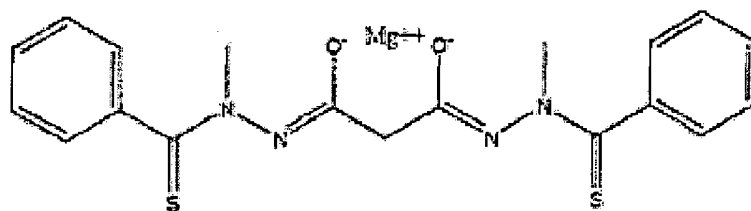
^1H -RMN 4783 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,72-7,33 (m, 10H), 3,80-2,63 (m, 13H).

Exemplo 6. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dietanolamina: Composto (7)

O composto de dietanolamina foi preparado de modo similar àquele do Exemplo 3 usando-se dois equivalentes de etanolamina em vez de um equivalente de LDA.

^1H -RMN 4783 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,69-7,31 (m, 10H), 3,78-2,64 (m, 16H).

Exemplo 7. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de magnésio: Composto (8)



O pH de uma suspensão de MgO (440 mg, 1,1 mmol, 15 ml) em água foi ajustado para 2-3 para formar uma solução transparente. A essa solução foi adicionado 2-(N'- Metil-N'-tiobenzoyl-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoyl-hidrazono)-etanolato de dilítio (1 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 horas. O precipitado que se formou foi colhido e lavado com água, e então seco para dar o sal de magnésio (2,1 g).

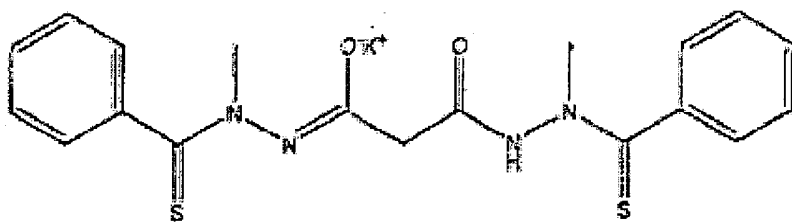
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,68-7,32 (m, 10H), 3,98-2,49 (m, 8H).

Exemplo 8. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoyl-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoyl-hidrazono)-etanolato de cálcio: Composto (9)

O composto de cálcio foi preparado de modo semelhante ao do Exemplo 7 usando-se $\text{Ca}(\text{OH})_2$ em vez de MgO.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,67-7,34 (m, 10H), 3,91-2,55 (m, 8H).

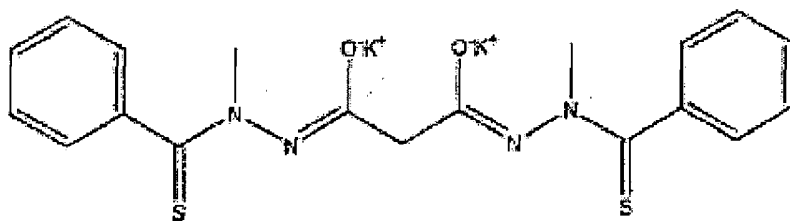
Exemplo de Referência 9. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoyl-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoyl-hidrazono)-etanolato de monopotássio: Composto (10)



N-Malonil-bis(N'-tiobenzoyl-N'-metil hidrazida) (micronizada), 5.006 g (12,5 mmol) foi suspensa em 70 ml de etanol absoluto. Nessa suspensão foram adicionados, com agitação, 12,4 ml (1 equivalente) de uma solução 1.008N de hidróxido de potássio em metanol. A solução resultante foi filtrada através de um Acrodisc de vidro (Gelman) e concentrada para cerca de 5 ml. Nessa solução concentrada foram adicionados 5 ml de acetato de etilo, seguidos de éter anidro até que a solução resultante se tornou turva. Essa solução foi deixada para cristalizar durante a noite. Um precipitado duro foi quebrado com espátula, filtrado, lavado duas vezes com éter anidro e seco a vácuo a 50°C, para produzir um sal de monopotássio como sólidos de cor amarela pálida (4,05 g, 70 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (uma mistura de tautômeros) δ (ppm): 7,4-7,25, 7,22 (m, 10H), 3,60, 3,45 e 3,19 (singletos, 6H), 2,78, 2,39 e 1,96 (singletos, 3H). IV (KBr): 1686s, 1572, 1478 cm^{-1} . Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{O}$: C, 49,98; H 4,64; K, 8,56; N, 12,27; encontrada C, 49,99; H, 4,51; N, 11,91.

Exemplo 10. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoyl-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoyl-hidrazono)-etanolato de dipotássio: Composto (2)



Método A: N-Malonil-bis(N'-tiobenzoyl-N'-metilhidrazida) (micronizada, 5.006 g, 12,5 mmol) foi tratada com 24,95 ml (2 equivalentes) de uma solução 1.002N de hidróxido de potássio em água (solução padrão volumétrica, Aldrich). Todo o material, excepto umas poucas partículas, se dissolveu, e 6 ml de água Milli-Q foram adicionados para produzir uma solução com alguma finas partículas restantes. A solução foi então filtrada através de Acrodisc de vidro (Gelman), o filtro foi enxaguado com 2 ml de água Milli-Q, e a solução combinada foi diluída a 50 ml com água Milli-Q e liofilizada para produzir um composto título como espuma amarela (6,17 g).

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm): 7,34-7,31 (m, 4H), 7,11-7,09 (m, 6H), 3,51 (m, 6H), 2,11 (s, 2H). IV (KBr): 1561 cm^{-1} . Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}_2\text{O}$: C, 46,13; H, 4,07; K, 15,81; N, 11,33; encontrada C, 46,08; H, 4,21; N, 11,32; K, 16,05.

Método B: Alternativamente, N-Malonil-bis(N'-tiobenzoyl-N'-metilhidrazida) (micronizada, 5.006 g, 12,5 mmol) foi dissolvida em THF anidro (62 ml). Nessa solução, foram adicionados 25,1 ml (2 equivalentes) de solução 1.008N de hidróxido de potássio em metanol (solução padrão volumétrica, Aldrich). Da solução resultante, o solvente foi removido sob pressão reduzida para deixar cerca de 5 ml de um resíduo oleoso, que foi triturado com éter anidro até que um sólido de cor pálida foi obtido. O sólido foi filtrado, lavado duas vezes com éter anidro e seco a vácuo.

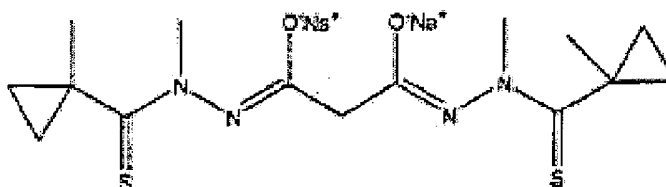
a 50°C, para produzir o sal de dipotássio como um pó (4,3 g, 73 %). Os dados de RMN foram idênticos aos obtidos acima no Método A.

Exemplo 11. 2- (N' -Metil-N' -tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de colina: Composto (11)

Numa solução agitada de N-Malonil-bis(N' - tiobenzoil-N'-metil- hidrazida) (2 g, 5 mmol) em 65 ml de THF anidro foi adicionado gota a gota 1,32 ml de uma solução de hidróxido de colina (solução de 45 % em MeOH) em 10 ml de THF anidro. Inicialmente, formou-se uma solução transparente, seguida por precipitação de um sólido fino. A solução foi deixada durante 1 hora para que a precipitação se completasse. O precipitado foi filtrado, lavado duas vezes com éter:THF (2;1, v/v), então uma vez com éter anidro, e seco a vácuo a 50°C para obtenção do sal do título como um pó amarelo pálido (2,14 g, 85 %).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (uma mistura de tautómeros): δ (ppm): 7, 4-7,35, 7,24-7, 19 (m, 10H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,40-3, 37 (m, 2H), 3,60, 3,45 e 3,19 (singletos, 6H), 3,10 (m, 9H), 2,64, 2,32 e 2,06 (singletos, 3H). IV (KBr): 1686s, 1586s, 1482 cm^{-1} .

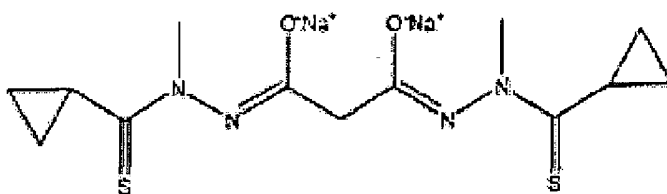
Exemplo de Referência 12. 2- (N' -Metil-N' -tio-1-metilciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-metilciclopropil-hidrazono)-etanolato de dissódio: Composto (12)



Numa solução transparente agitada de NaOH (24,7 mg, 0,62 mmol) em H₂O (5 ml) foi adicionada N-Malonil- bis(N'-tio-1-metilciclopropil-N'-metil hidrazida) (110 mg, 0,31 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada, o filtrado foi, então, arrefecido com um banho de gelo seco/ⁱPrOH seguido de secagem por congelamento para obter o Composto (12) como um sólido.

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

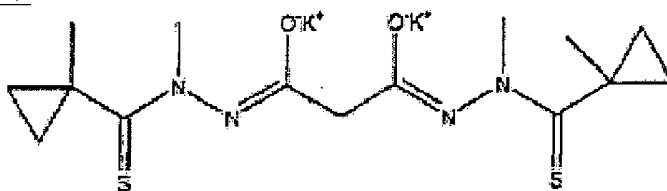
Exemplo de Referência 13. 2-(N' -Metil-N' -tiociclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiociclopropil-hidrazono)-etanolato de dissódio: Composto (13)



O composto de dissódio foi preparado de modo similar ao usado para o Exemplo 12.

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

Exemplo de Referência 14. 2-(N' -Metil-N' -tio-1-metilciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-metilciclopropil-hidrazono) -etanolato de dipotássio: Composto (14)



O composto de dipotássio foi preparado por um método similar ao usado para o Exemplo 12, excepto que KOH foi usado no lugar de NaOH.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,39 (m, 4H), 0,82 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 2,60 (s, 2H), 3,38 (s, 6H).

Exemplo 15. Dissais de Bis (Tio-Hidrazida Amida) Têm Solubilidade Significativamente Maior Que Os Monossais e Formas Neutras Correspondentes

Um composto foi pesado e água foi adicionada ao composto de modo que a concentração resultante do composto era de cerca de 100 $\mu\text{g/ml}$. A mistura foi então agitada e sonicada (cerca de 5-10 minutos, a cerca de 50°C). Se as quantidades adicionadas do composto estavam totalmente solubilizadas, mais quantidades do composto eram adicionadas à solução e a mistura foi bem agitada e sonicada até obtenção de uma suspensão. A suspensão foi então filtrada através de um filtro de 0,2 μm . A solução filtrada foi diluída com DMSO. A mistura foi, então, analisada por HPLC para determinar a concentração do composto.

O sistema de HPLC consistiu no Modelo HP 1100 (Agilent, Wilmington, DE) equipado com uma bomba quaternária Modelo 1100, um dispositivo para auto-amostragem Modelo 1100, um Detector de Arranjo de Díodos, Modelo 1100, para detecção de UV a 280 nm. A análise por HPLC foi realizada usando-se uma fase móvel com gradiente de acetonitrila-água contendo 0,1 % de ácido fórmico. As fases móveis foram desgaseificadas e filtradas através de um aparelho de filtração de solvente e bombeadas a uma vazão constante de 1,0 ml/min. A separação foi feita numa coluna analítica XTerra MS C₁₈, de 4,6 mm de d.i. x 150 mm

(Waters Corp., Milford, MA, EUA) equipada com um filtro de pré-coluna (XTerra MS C₁₈, 3,9 mm x 20 mm). A coluna foi mantida a 40°C. Aquisição de dados e ajuste de instrumentos foram controlados usando-se um software HP Chemstation (versão 8.03).

Dados de solubilidade para cada composto testado são mostrados no Quadro 1.

Quadro 1. Dados de Solubilidade

Amostras	Sais	Composto	Solubilidade em água (mg/ml)
A	—	Forma Neutra do Composto 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	HEA ⁺	6	51,5
J	2HEA ⁺	7	231,1 (>200)
K	Mg ²⁺	8	43,5
L	Colina ⁺	11	264,0 (>200)
M	2Na ⁺	12	>1000
N	2Na ⁺	13	>1000
O	2K ⁺	14	>1000

Como pode ser visto no Quadro 1, os dissais de bis(tio-hidrazida amida), por exemplo, os Compostos 1, 2, 5, 7, 12, 13 e 14, têm solubilidade em água significativamente maior que os compostos neutros e de monossais correspondentes. Em particular, os Compostos 1 e

2 mostraram solubilidade em água significativa maior que a forma neutra correspondente. De modo similar, os compostos de dissais, Compostos 1, 2, 5 e 7, mostraram solubilidade em água muito maior que os compostos de monossais correspondentes, Compostos 3, 4, 6 e 10.

Exemplo 16. Dissais de Bis (Tio-Hidrazida Amida) Têm Biodisponibilidade Significativamente Maior Que Os Monossais e Formas Neutras Correspondentes

A) Procedimento para estudo de farmacocinética em cão

Cães machos Beagle foram aclimatados por pelo menos uma semana antes da utilização, foram alimentados com ração do laboratório e água a vontade, e foram abrigados em salas com temperatura e humidade controladas. Os compostos foram preparados como uma solução para injeção intravenosa ou uma cápsula para administração oral. Três cães foram usados no estudo. Os compostos foram injectados intravenosamente via veia cefálica ou por gavagem oral. A dose foi ajustada com base no peso corporal do animal. Amostras de sangue foram colhidas em intervalos de 5, 10 e 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas (exemplo) depois da administração do composto e amostras de plasma foram preparadas após centrifugação (5.000 rpm, 8 minutos) de amostras de sangue integral. O composto no plasma foi medido por cromatografia líquida com espectrofotómetro de massas em tandem (LC/MS/MS) depois que 50 µl dessas amostras foram extraídas por precipitação de proteína com acetonitrilo. A concentração do composto foi determinada pela curva padrão, (concentração versus área de pico) feita com o mesmo procedimento de extração de plasma controlado. A área sob a curva (AUC) foi calculada usando-se o método trapezoidal modificado. A porção de AUC da concentração de plasma mensurável para infinito foi estimada por C/k , onde k foi expresso pela regressão de mínimos quadrados dos pontos de

tempo de concentração de log-linear e C representa a última concentração de plasma mensurável. A biodisponibilidade foi calculada por AUC_{po}/AUC_{iv}.

B) Método Bioanalítico dos Compostos (1) e (3) em plasma por LC/MS/MS

Os compostos (1) e (3) e seu padrão interno foram extraídos de plasma heparinizado por precipitação de proteína com acetonitrilo. Cromatografia foi obtida numa coluna XTerra (Waters, tamanho de partícula: 5 µg; 100 mm x 3,0 mm d.i.) usando-se uma mistura de acetonitrilo, água e ácido fórmico. A análise foi realizada num espectrómetro de massas em tandem com interface de spray de iões, turbo, Sciex API 365. Os iões negativos foram medidos usando-se o modo de monitoramento de reacção múltipla (MRM) com m/z de 399,0 → 165,1. O tempo da corrida foi de 9 minutos por amostra, e os Compostos (1) e (3) foram quantificados por uma razão de área de pico usando-se plotagem de regressão linear de mínimos quadrados $1/X^2$.

Os dados de biodisponibilidade para cada composto testado são mostrados a seguir no Quadro 2. Como pode ser visto no Quadro 2, o composto de dissal, Composto (1), mostrou uma biodisponibilidade muito maior que a do composto neutro ou monossal correspondente, o Composto (3).

Quadro 2. Dados de Biodisponibilidade

Amostras	Sais	Compostos	Biodisponibilidade (%)
1	—	Forma Neutra do Composto (1)	4,8
2	2Na ⁺	1	80
3	Na ⁺	3	35

Exemplo 17. Processo para Preparar Sais de DissódioI. Método Geral

Cerca de 50 mmol da forma neutra de um composto da invenção são suspensos em 50 ml de acetona. Cerca de 2,04 equivalentes de NaOH são dissolvidos em etanol para formar 38 ml de uma solução a 21 %. A solução de NaOH é adicionada à suspensão do composto enquanto a temperatura é mantida a cerca de 0°C. A mistura é agitada por cerca de 20 minutos para dar uma solução límpida, então cerca de 1,2 ml de água é adicionado. A solução é deixada chegar à temperatura ambiente e o precipitado resultante é colhido por filtração.

O precipitado é adicionado a cerca de 60 ml de acetona e agitado durante 2 horas à temperatura ambiente, então colhido por filtração e seco a vácuo, durante 1 hora, a cerca de 50°C para produzir o sal de dissódio puro do composto.

II. Preparação de 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de dissódio: Composto (1)

O Composto (1) foi preparado pelo método geral acima. Os dados analíticos são como a seguir:

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,38-7,02 (m, 10H), 3,51 (s, 6H), 2,13 (s, 2H).

Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{S}_2$: C 49,34, H 4,36, N 12,11; encontrada C 49,28, H, 4,18, N 11,91, S, 13,63.

Exemplos 18-20: Preparação de Solução de Bis(tio- hidrazida amida) de Dissódio

Uma amostra de bis (tio-hidrazida amida) (Composto 1,15 g) foi combinada com 40 ml de etanol absoluto para formar uma mistura como uma lama. Hidróxido de sódio aquoso (3,0 g de NaOH em 3,0 ml de H₂O) foi adicionado à mistura com agitação, à temperatura ambiente, e a mistura foi arrefecida para não exceder a 35°C. O vaso de adição de hidróxido de sódio aquoso foi enxaguado com 1 ml de água e 5 ml de etanol, e os enxágues foram adicionados à mistura. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 110 minutos. A solução amarela de bis(tio-hidrazida amida) de sódio foi separada em três porções iguais para os exemplos seguintes.

Exemplo 18: 63 % de Rendimento de Sal de Dissódio de Bis(tio-hidrazida amida)

Um terço da porção da solução amarela de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17 ml de éter metil *terc*-butílico e agitada durante 60 minutos (precipitação ocorreu em menos que 30 minutos). A lama resultante foi filtrada, lavada com 10 ml de uma mistura 1:1 de acetato de etila:éter metil *terc*-butílico, seguido durante 5 ml de acetato de etilo. O solvente residual foi removido por vácuo para dar 3,51 g (63 %) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Um contaminante amarelo era visível.

Exemplo 19: 87 % de Rendimento de Sal de Dissódio puro de Bis(tio-hidrazida amida)

Um terço da porção da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17

ml de éter metil *terc*-butílico e agitada durante 60 minutos (precipitação ocorreu em menos que 30 minutos). Dezassete mililitros adicionais de éter metil *terc*-butílico foram adicionados à lama espessa resultante, e foi agitada por mais 14 horas. A lama resultante foi filtrada, lavada com 10 ml de uma mistura 1:1 de acetato de etila: éter metil *terc*-butílico, seguido de 10 ml de acetato de etilo. O solvente residual foi removido por vácuo para dar 4,84 g (87 %) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Contaminante amarelo não era visível.

Exemplo 20: 96 % de Sal Puro de Dissódio de Bis(tio-hidrazida amida)

- Uma porção de um terço da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de dissódio foi combinada com 17 ml de éter metil *terc*-butílico e agitada durante 60 minutos (precipitação ocorreu em menos que 30 minutos). Mais 34 ml de éter metil *terc*-butílico foram adicionados à lama espessa resultante, e foi agitada durante 14 horas adicionais. A lama resultante foi filtrada, lavada com 10 ml de uma mistura 1:1 de acetato de etila:éter metil *terc*-butílico, seguido durante 10 ml de acetato de etilo. O solvente residual foi removido por vácuo para dar 5,35 g (96 %) do sal de dissódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Nenhum contaminante amarelo estava visível.

REFERÊNCIAS/BIBLIOGRAFIA CITADA NA DESCRIÇÃO

A lista de referências citadas pelo candidato é por conveniência do leitor apenas. Não forma parte do documento Europeu da patente. Apesar de se ter tido muito cuidado na compilação das referências, a existência de erros ou omissões não pode ser excluída e a EPO nega qualquer responsabilidade por esse facto.

Documentos da patente citados na descrição

- US 20040225016 A1 [0002]
- US 20030045518 A1 [0002]
- US 20030119914 A1 [0002]
- US 20030045518 A [0080]
- US 20030119914 A [0080]
- US 20040223016 A1 [0080]

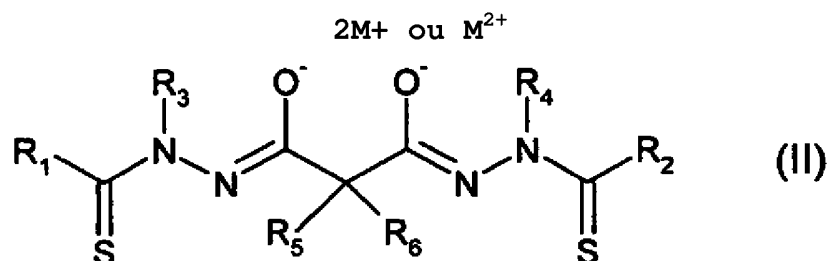
Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company [0047]
- **BAKER et al.** Controlled Release of Biological Active Agents. John Wiley and Sons, 1986 [0047]
- The Chemotherapy Sourcebook. Williams & Williams, 1992 [0052]
- Holland Frie Cancer Medicine. B.C. Decker Inc, 2000 [0052]

Lisboa, 8 de Outubro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (II):



em que:

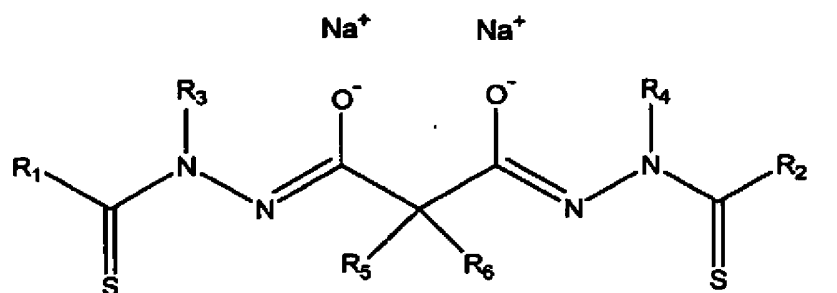
R_1 e R_2 são, cada um, grupo fenilo substituído ou não substituído, em que os substituintes são C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 haloalcoxi, fenilo, benzilo, piridilo, -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂ ou -CN; R_3 e R_4 são, cada um, metilo ou etilo; R_5 é -H;

R_6 é -H ou metilo; e

M^+ é um cátion monovalente farmaceuticamente aceitável e M^{2+} é um cátion divalente farmaceuticamente aceitável.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que o cátion farmaceuticamente aceitável é Na⁺ ou K⁺.

3. O composto de acordo com a reivindicação 1, representado pela seguinte fórmula estrutural:

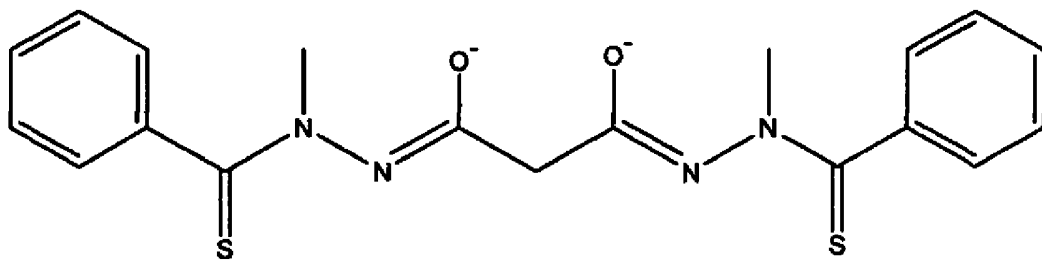


em que:

R₁ e R₂ são ambos fenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos fenilo; R₃ e R₄ são ambos etilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 4-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-fluorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; ou R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H.

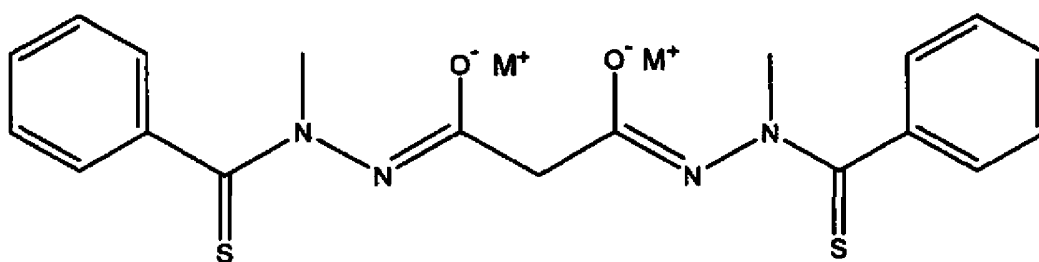
4. O composto de acordo com a reivindicação 1, representado pela seguinte fórmula estrutural:





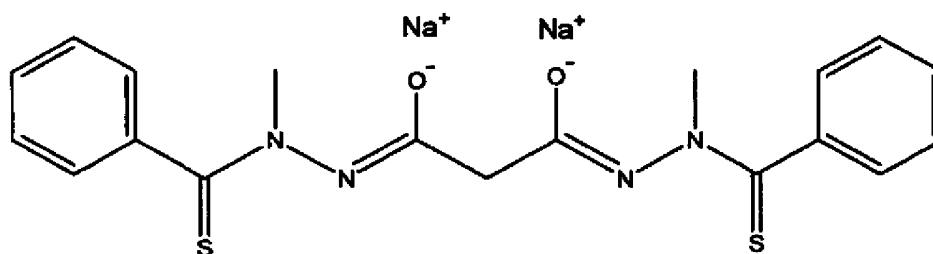
em que M^+ é um catião monovalente farmacologicamente aceitável e M^{2+} é um catião divalente farmacologicamente aceitável.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, em que o composto é representado pela seguinte fórmula estrutural:



6. O composto de acordo com a reivindicação 5 em que M^+ é K^+ ou Na^+ .

7. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6 representado pela seguinte fórmula estrutural:



8. Uma composição farmacêutica que compreende um portador farmaceuticamente aceitável ou diluente e um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

9. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 no fabrico de uma composição para o tratamento de cancro.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para utilização no tratamento de cancro.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou composto para utilização de acordo com a reivindicação 10, em que o cancro é um cancro resistente a múltiplos fármacos.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou composto para utilização de acordo com a reivindicação 10, em que o composto é co-administrado com um agente anti-cancro que estabiliza microtúbulos.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou composto para utilização de acordo com a reivindicação 10, em que o composto é co-administrado com paclitaxel ou um análogo de paclitaxel.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 9 ou composto para utilização de acordo com a reivindicação 10, em que o cancro é um sarcoma ou carcinoma humano.

15. Utilização, ou composto para utilização, de acordo com a reivindicação 14, em que o sarcoma ou carcinoma humano é fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma,

linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de colon, cancro pancreático, cancro de mama, cancro de ovário, cancro de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma de ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, policitemia vera, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrobm ou doença da cadeia pesada.

16. Utilização, ou composto para utilização, de acordo com a reivindicação 15, em que o sarcoma ou carcinoma humano é carcinoma de colon, cancro pancreático, cancro de mama, cancro de ovário, carcinoma de célula renal, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, melanoma ou leucemia.

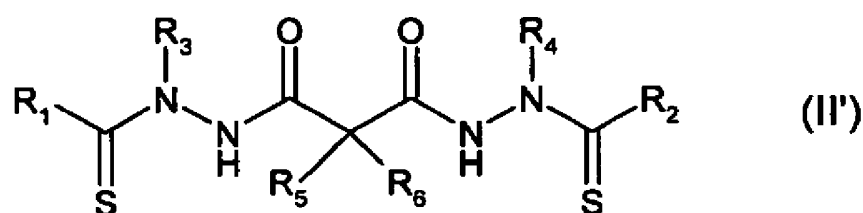
17. Utilização, ou composto para utilização, de acordo com a reivindicação 16, em que o sarcoma ou carcinoma humano é cancro de ovário, carcinoma de pulmão ou leucemia.

18. Utilização, ou composto para utilização, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 to 17, em que a leucemia é leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia

mielocítica, leucemia mielogenosa, leucemia mielomonocítica ou leucemia mieloide de tipo Naegeli.

19. Um método de preparação de um composto de fórmula (II), como foi definido na reivindicação 1, que compreende as etapas de:

combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra representada pela Fórmula (II'):



em que R-| to R₆ são como foi definido na reivindicação 1, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinar a solução e um anti-solvente orgânico, desse modo precipitando um dissal da bis(tio-hidrazida amida) a partir da solução de bis(tio-hidrazida amida), em que pelo menos dois equivalentes molares da base são empregues para cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra.

20. Um método de preparação de um composto de fórmula (II), como foi definido na reivindicação 1, que compreende as etapas de:

combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra de Fórmula (II'), como foi definido na reivindicação 19, um solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e separar um dissal da bis(tio-hidrazida amida) a partir da solução de bis(tio-hidrazida amida), em que pelo menos dois

equivalentes molares da base são empregues para cada equivalente molar de bis(tio-hidrazida amida) neutra.

21. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que o solvente orgânico é miscível em água.

22. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que o solvente orgânico é seleccionado a partir de um álcool C_1-C_4 alifático, um cetona C_1-C_4 alifática, um éter C_2-C_4 alifático, um Éter C_2-C_4 cicloalifático, dioxano dimetil formamida, dimetil sulfóxido, N-metil pirrolidona, um glicol, um alquil glicol éter, dioxano, e acetonitrilo.

23. O método de acordo com a reivindicação 22, em que o solvente orgânico é seleccionado a partir de metanol, etanol, e acetona.

24. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que a base é uma amina; um hidróxido de amónio; um hidróxido de metal alcalino, um C_1-C_6 alcóxido de metal alcalino, ou uma amida de metal alcalino.

25. O método de acordo com a reivindicação 24, em que a base é hidróxido de sódio, metóxido de sódio, ou etóxido de sódio.

26. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que a base é um hidreto de metal alcalino, um alquilo metal alcalino, ou um arilo metal alcalino.

27. O método de acordo com a reivindicação 26, em que a base é hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de

potássio, butillítio, butilsódio, butilpotássio, fenillítio, fenilsódio, ou fenilpotássio.

28. O método de acordo com a reivindicação 19, em que o anti-solvente orgânico é seleccionado a partir de um C₅-C₁₀ alcano, C₅-C₁₀ cicloalcano, um C₃-C₁₀ alquil éster, um C₃-C₁₀ alquil éter, benzeno, tolueno, e xileno.

29. O método de acordo com a reivindicação 28, em que o anti-solvente orgânico é um C₅-C₁₀ alcano ou C₅-C₁₀ cicloalcano.

30. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é substancialmente insolúvel no solvente orgânico.

31. O método de acordo com a reivindicação 30, em que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é em primeiro lugar combinada com o solvente orgânico para formar uma mistura, e a base é adicionada à mistura para formar a solução de bis(tio-hidrazida amida).

32. O método de acordo com a reivindicação 30, em que entre 0,25 e 2,5 moles da bis(tio-hidrazida amida) neutra são combinados por cada litro de solvente orgânico e entre 2 e 5 equivalentes molares da base são empregues.

33. O método de acordo com a reivindicação 32, em que 1 mole da bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinado por cada litro do solvente orgânico.

34. O método de acordo com a reivindicação 33, em que o solvente orgânico é etanol.

35. O método de acordo com a reivindicação 34, em que a base é de 2 molar a 5 molares de hidróxido de sódio aquoso.

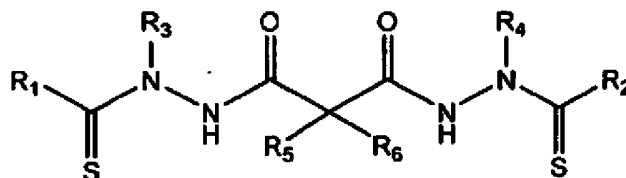
36. O método de acordo com a reivindicação 35, em que o anti-solvente orgânico é dietil éter ou acetato de etilo.

37. O método de acordo com a reivindicação 33, em que o solvente orgânico é acetona.

38. O método de acordo com a reivindicação 37, em que a base é de 2 molar a 5 molares de etóxido de sódio etanólico.

39. O método de acordo com a reivindicação 38, em que o anti-solvente orgânico é heptano.

40. O método de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, em que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

R₁ e R₂ são ambos fenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos fenilo; R₃ e R₄ são ambos etilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 4-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenilo; R₃ e R₄ são ambos

metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-fluorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H; ou R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenilo; R₃ e R₄ são ambos metilo; R₅ e R₆ são ambos -H.

41. Um método de preparação de um composto de fórmula (II), como foi definido na reivindicação 1, que compreende as etapas de:

combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra de Fórmula (II'), como foi definido na reivindicação 19, e um solvente orgânico selecionado a partir de metanol, etanol, acetona, e metilo etilo cetona para fazer uma mistura; adicionar pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada a partir de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, deste modo formando uma solução de bis (tio-hidrazida amida); e

combinar a solução e um anti-solvente orgânico selecionado a partir de pentano, hexano, ciclohexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etilo, e dietil éter para precipitar o dissal da bis(tio-hidrazida amida) a partir da solução de bis(tio-hidrazida amida).

42. O método de acordo com a reivindicação 41, em que o solvente orgânico é acetona.

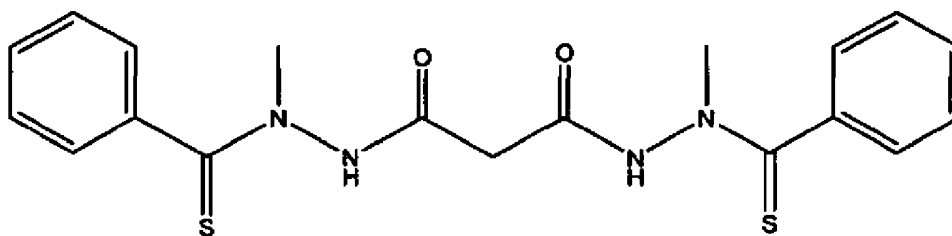
43. O método de acordo com a reivindicação 41, em que a base é etóxido de sódio etanólico.

44. O método de acordo com a reivindicação 41, em que o solvente orgânico é etanol.

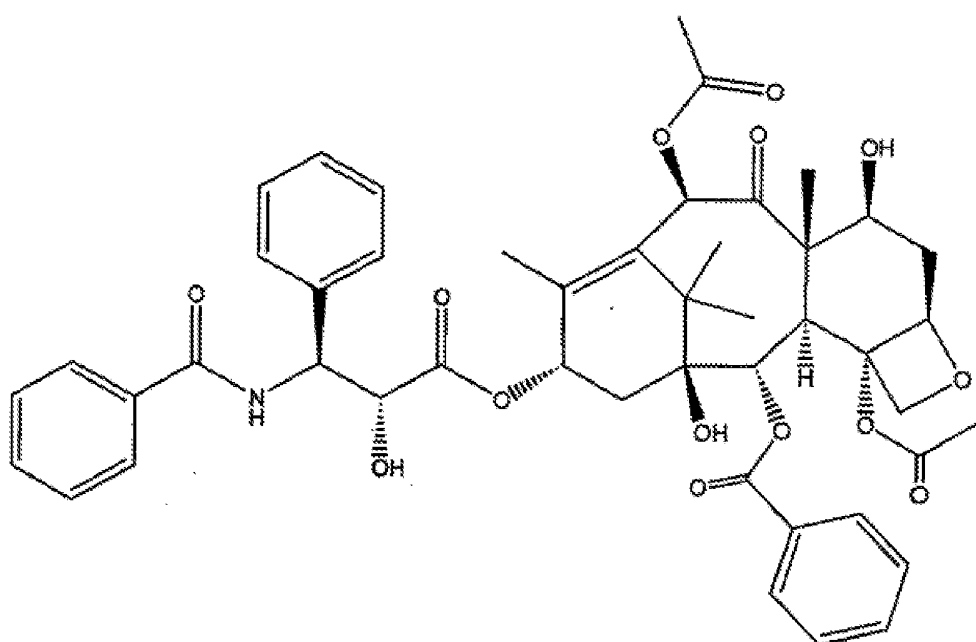
45. O método de acordo com a reivindicação 41, em que a base é hidróxido de sódio aquoso.

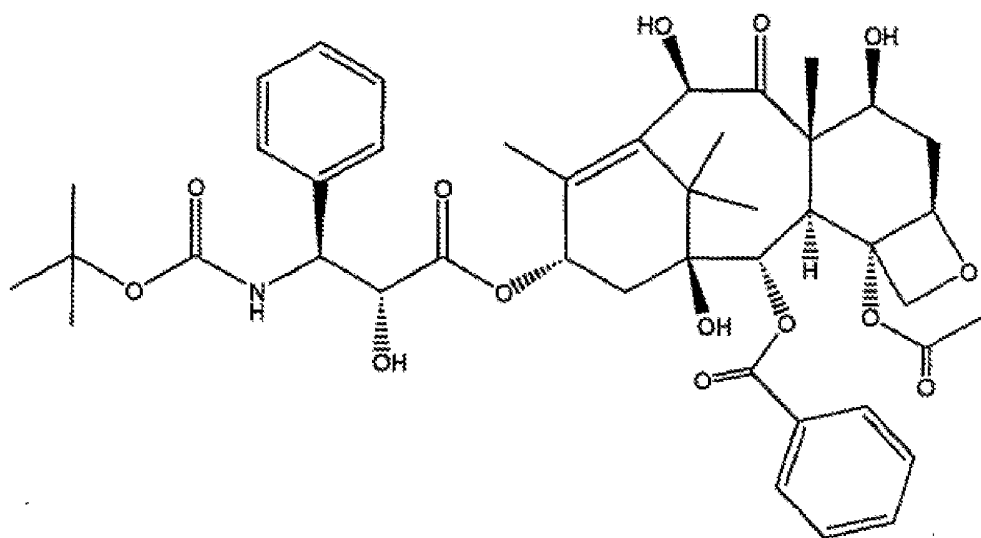
46. O método de acordo com a reivindicação 41, em que o anti-solvente é heptano.

47. O método de acordo com a reivindicação 40 ou Reivindicação 41, em que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



Lisboa, 8 de Outubro de 2013

**Fig. 1**

**Fig. 2**

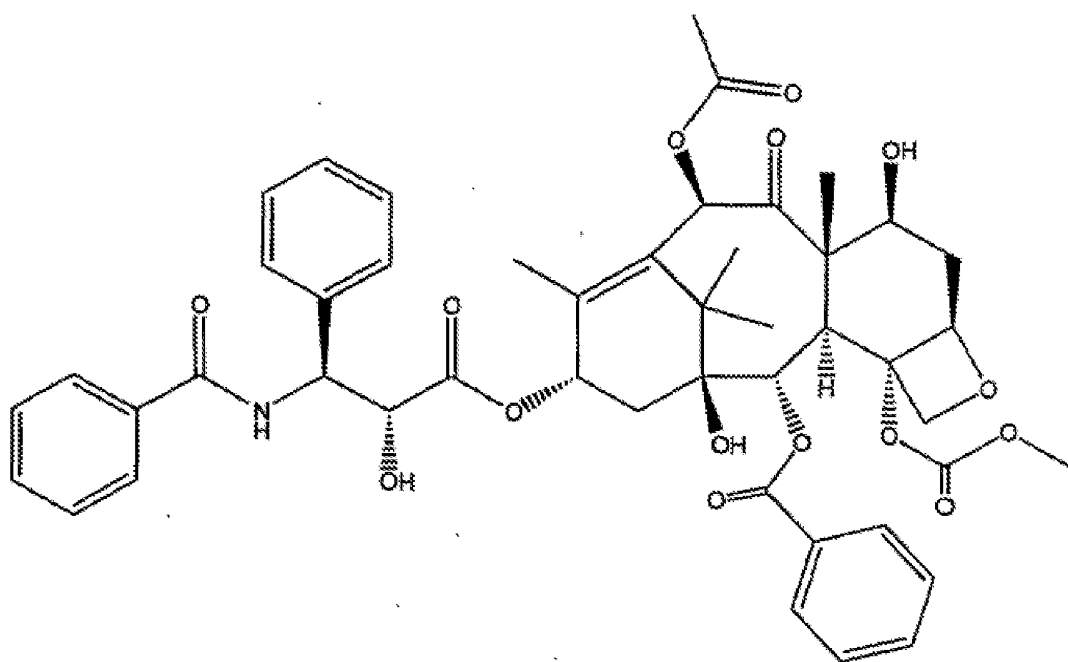
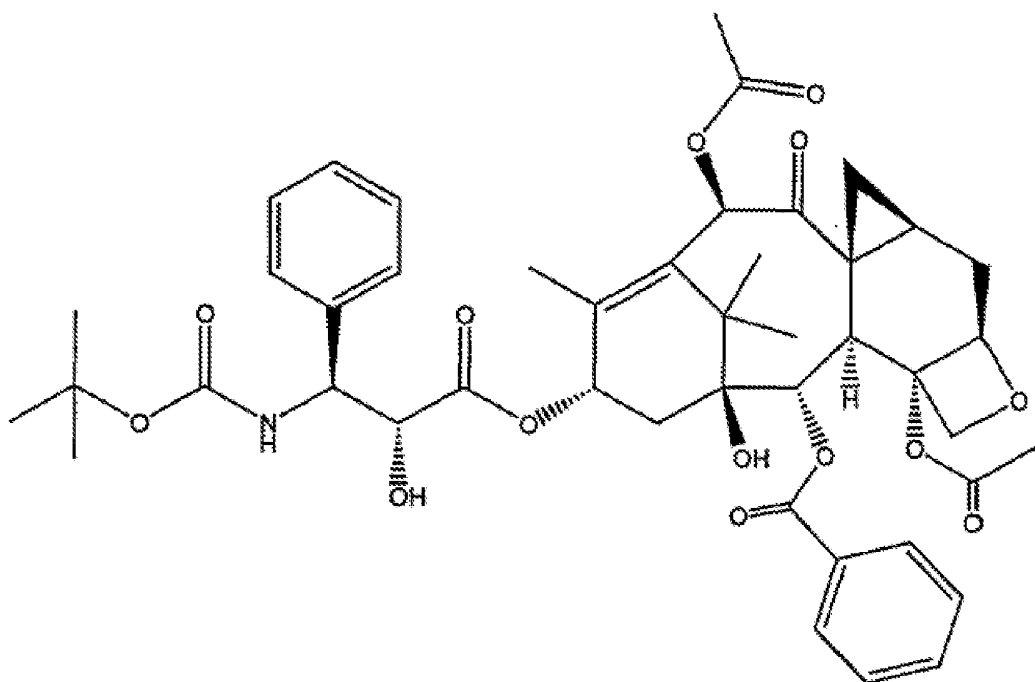
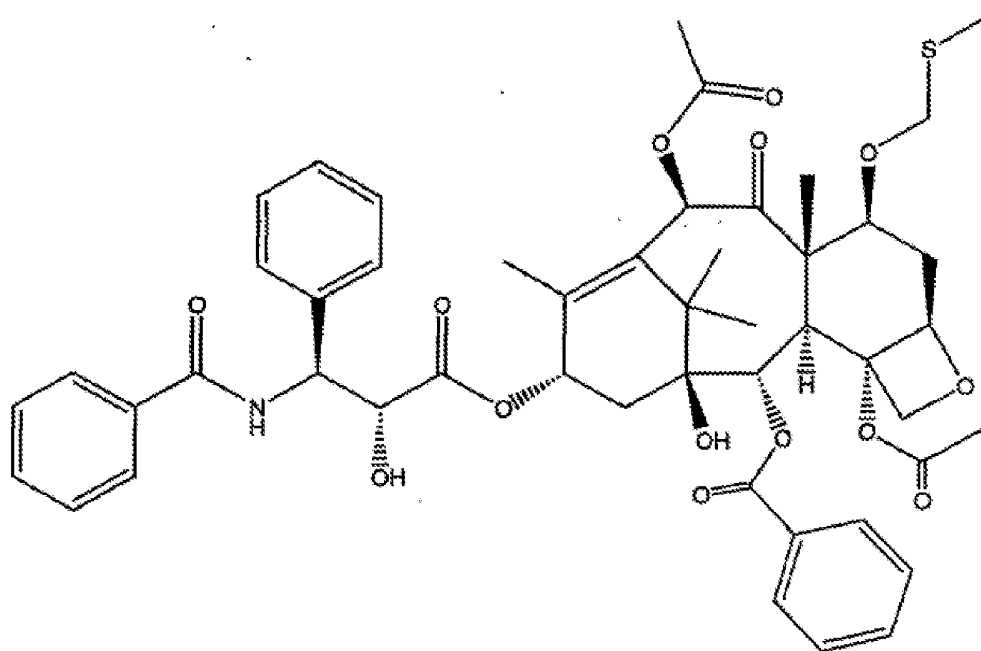
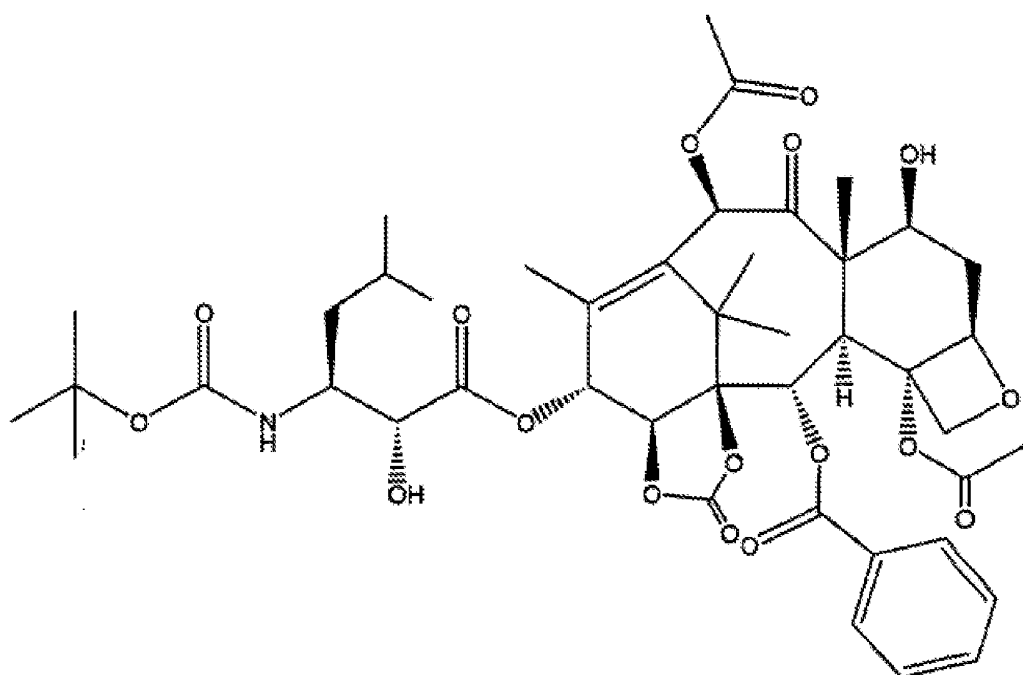


Fig. 3

**Fig. 4**

**Fig. 5**

**Fig. 6**

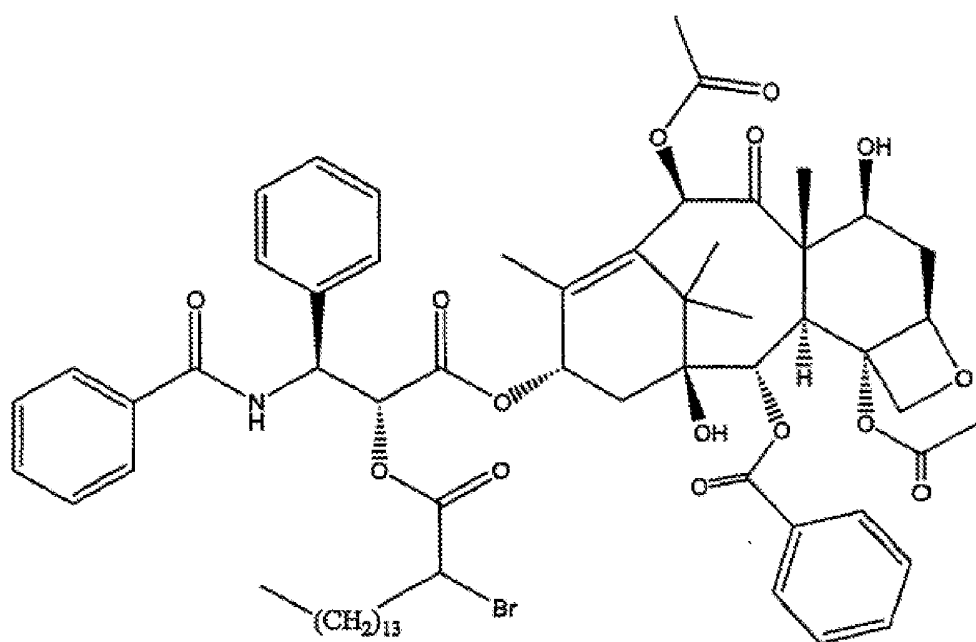
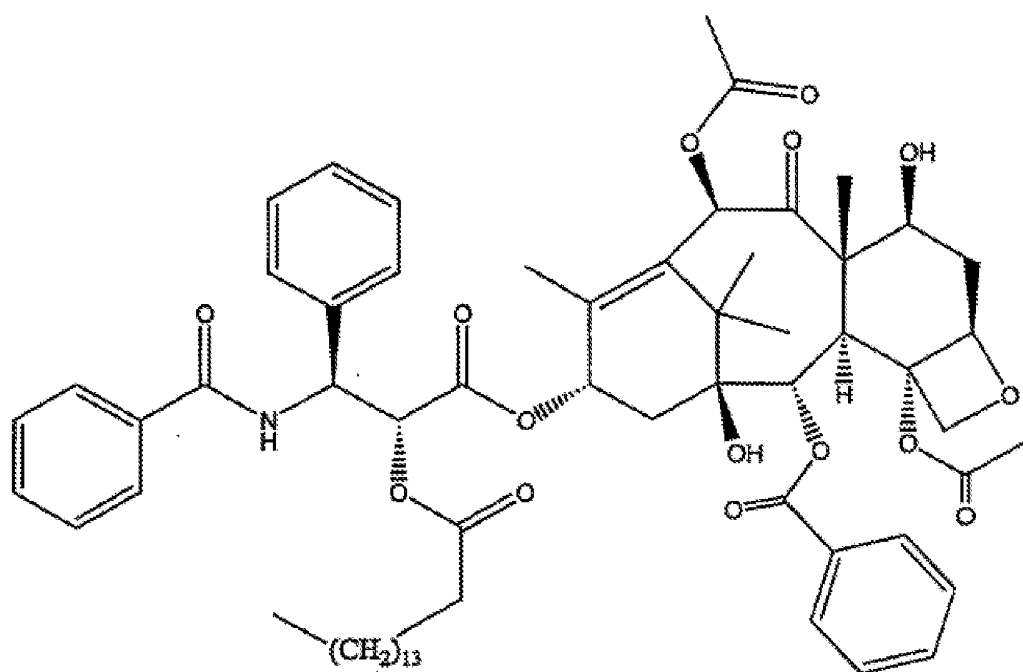


Fig. 7

**Fig. 8**

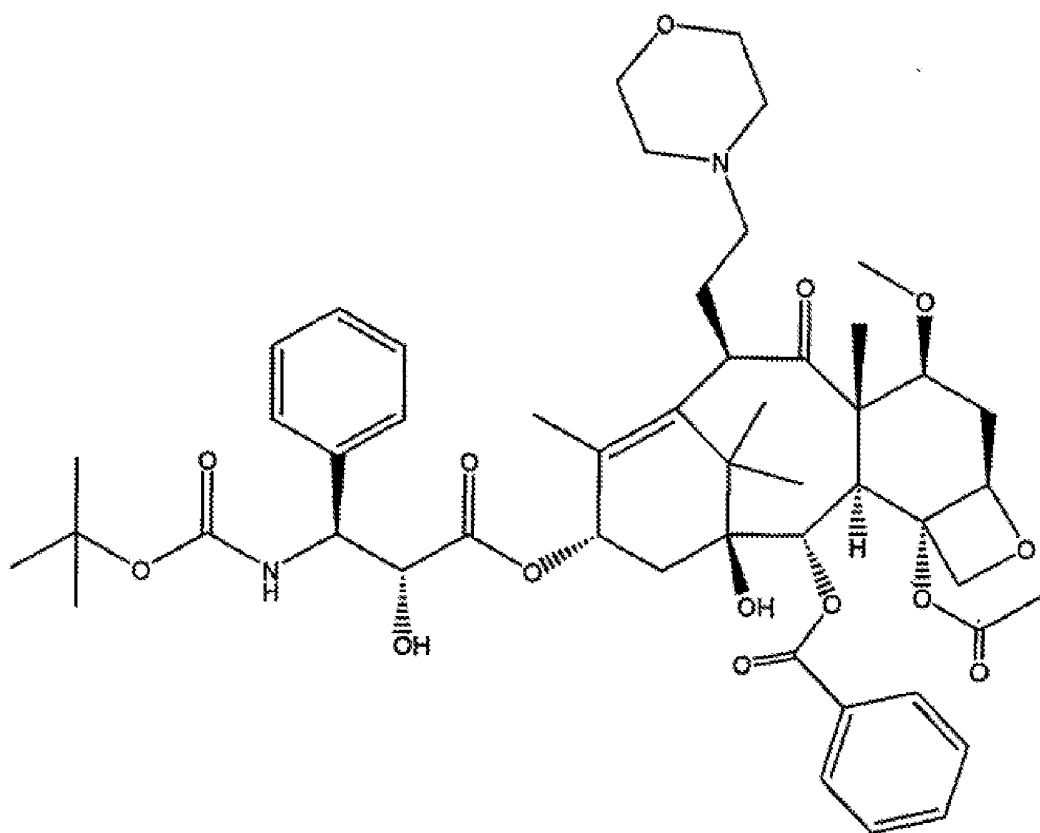


Fig. 9

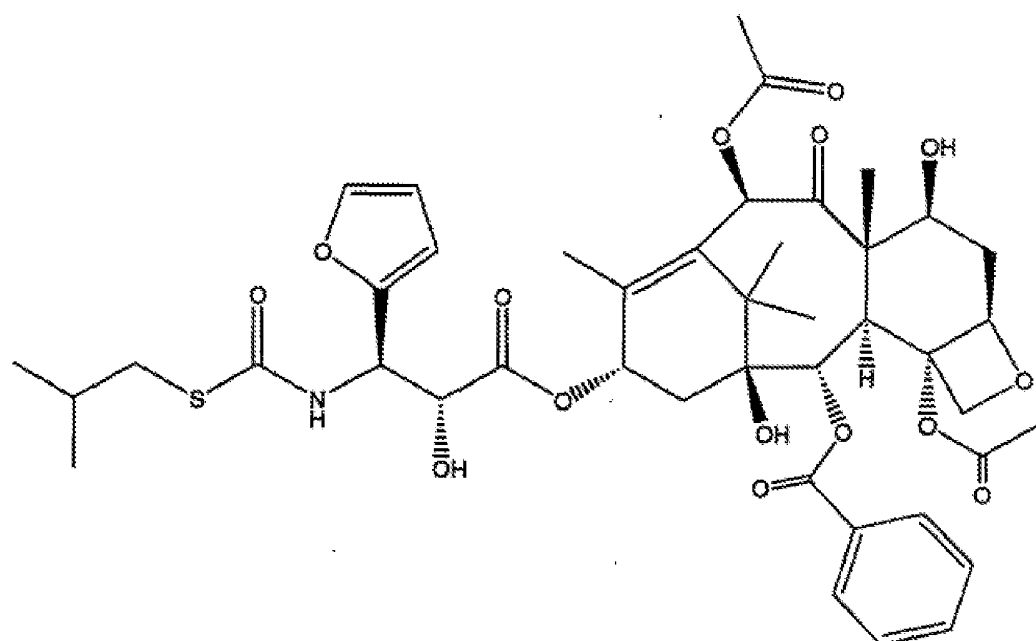
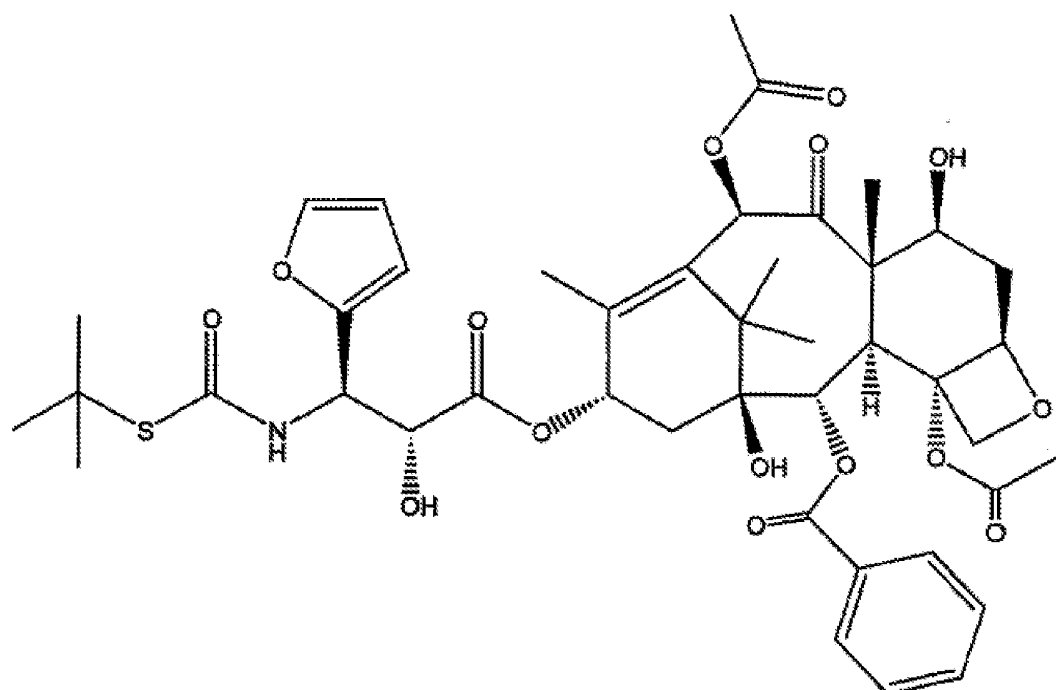
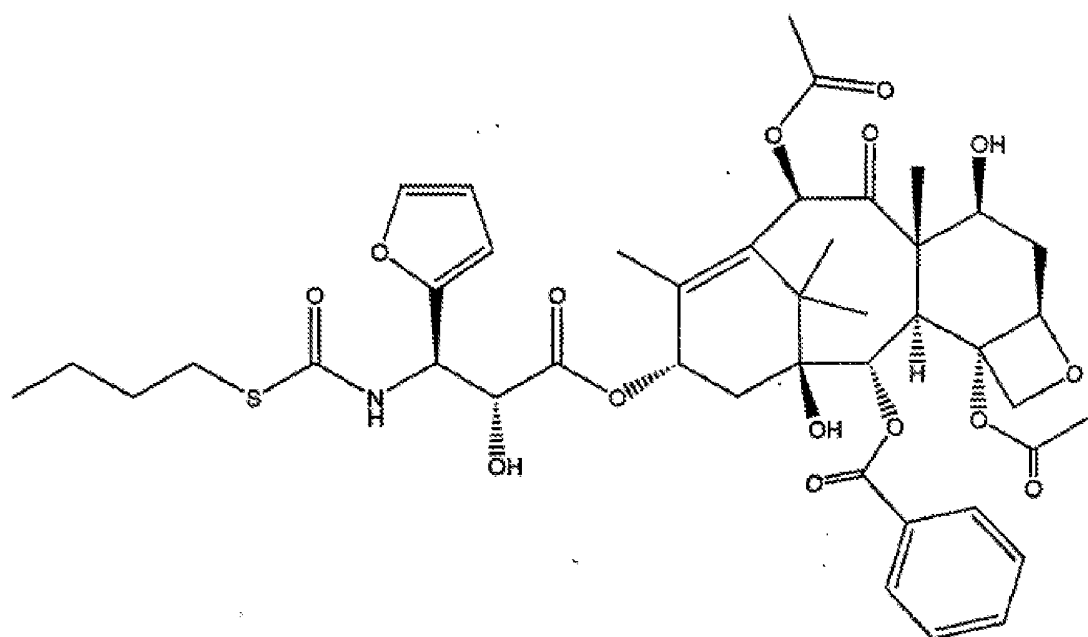
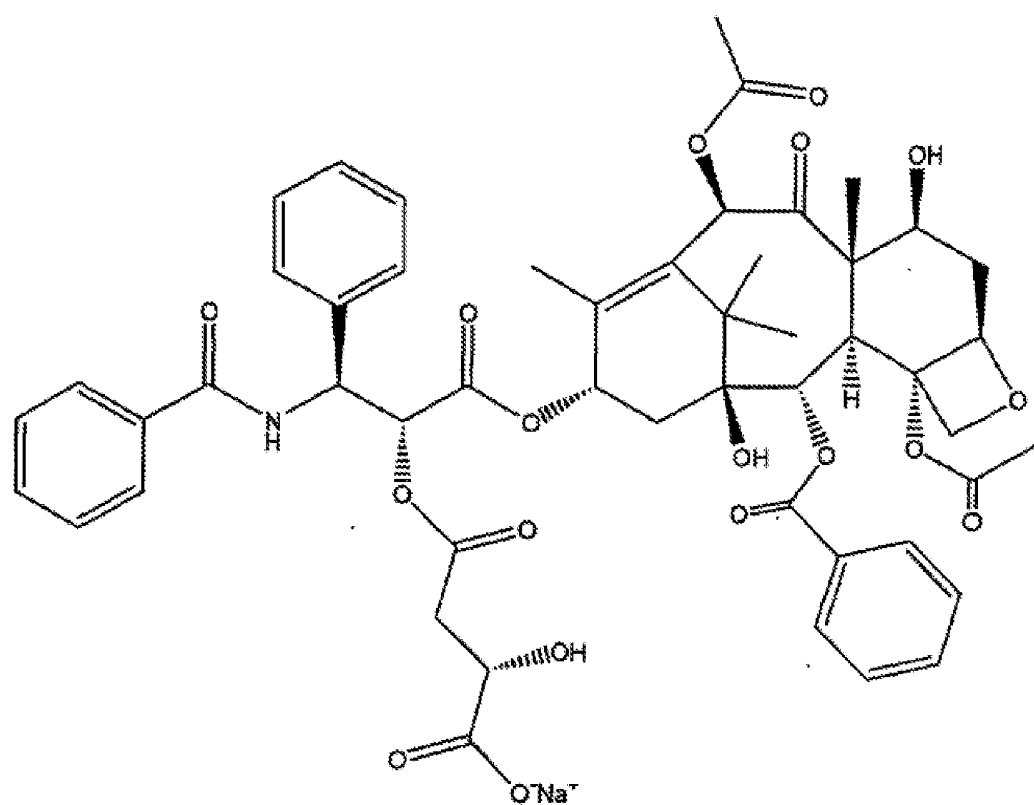
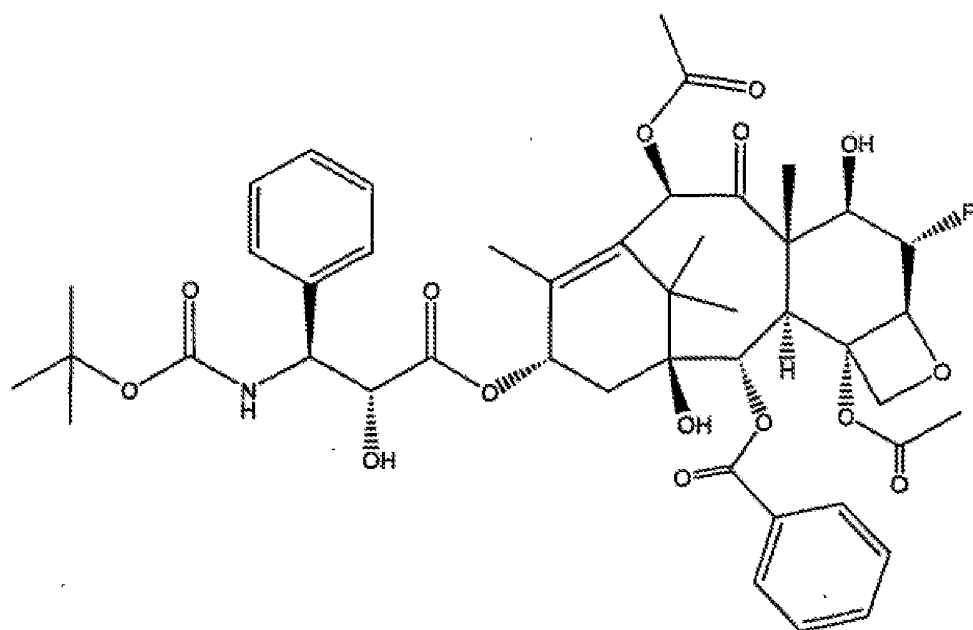


Fig. 10

**Fig. 11**

**Fig. 12**

**Fig. 13**

**Fig. 14**

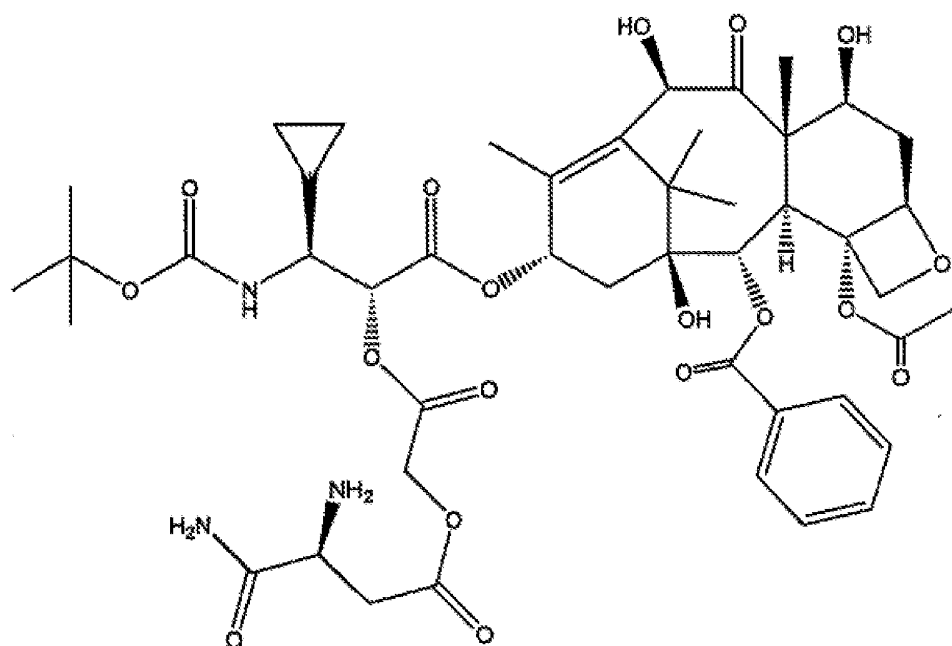


Fig. 15

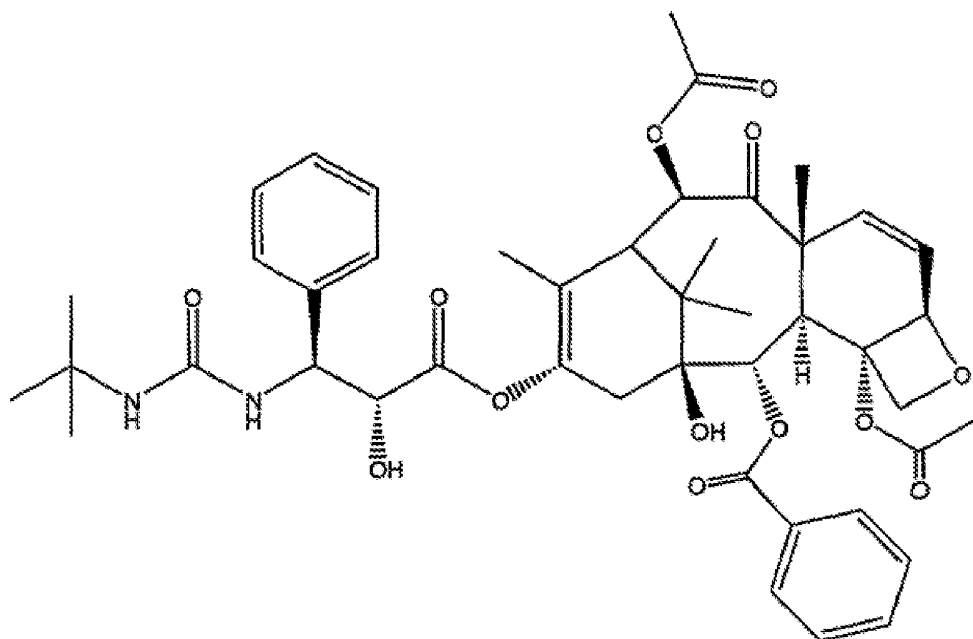


Fig. 16

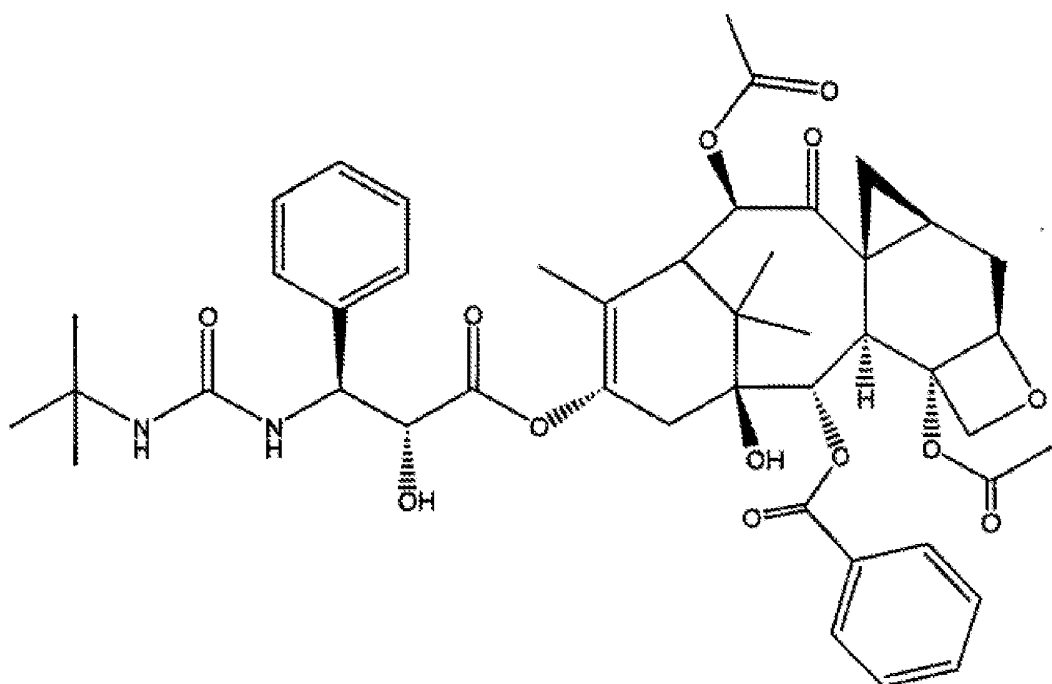


Fig. 17

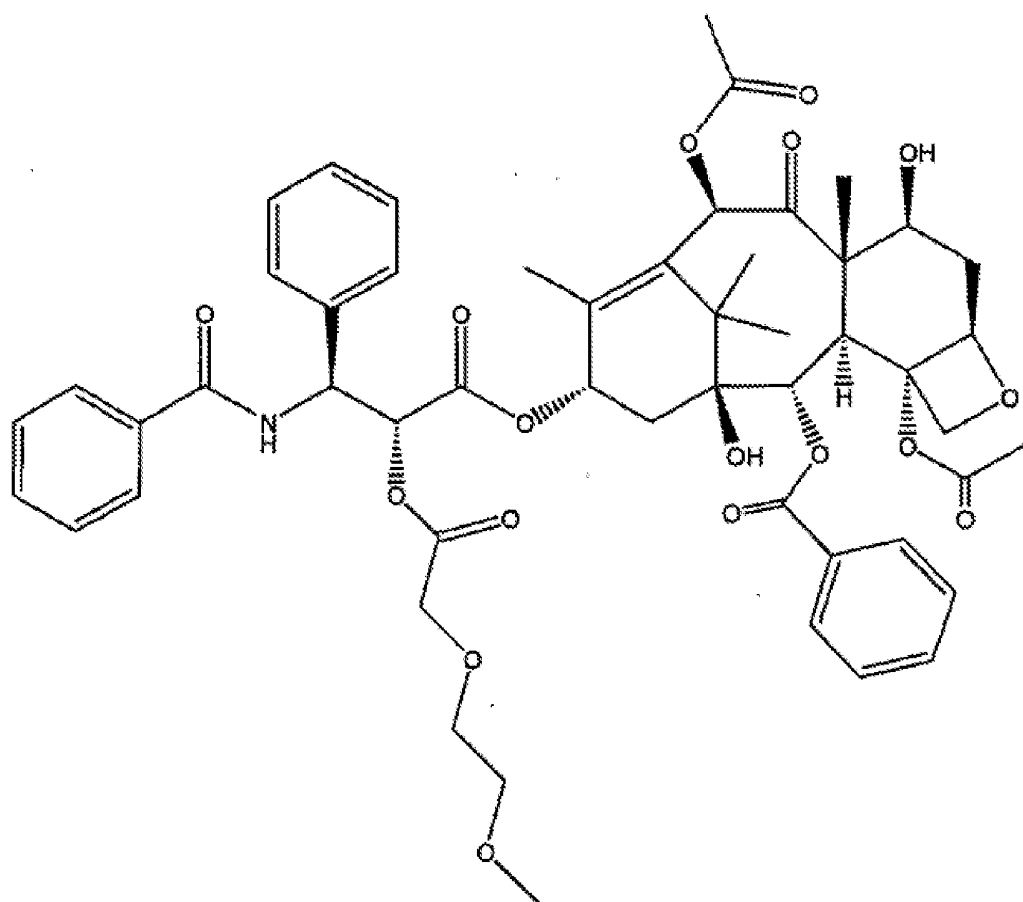
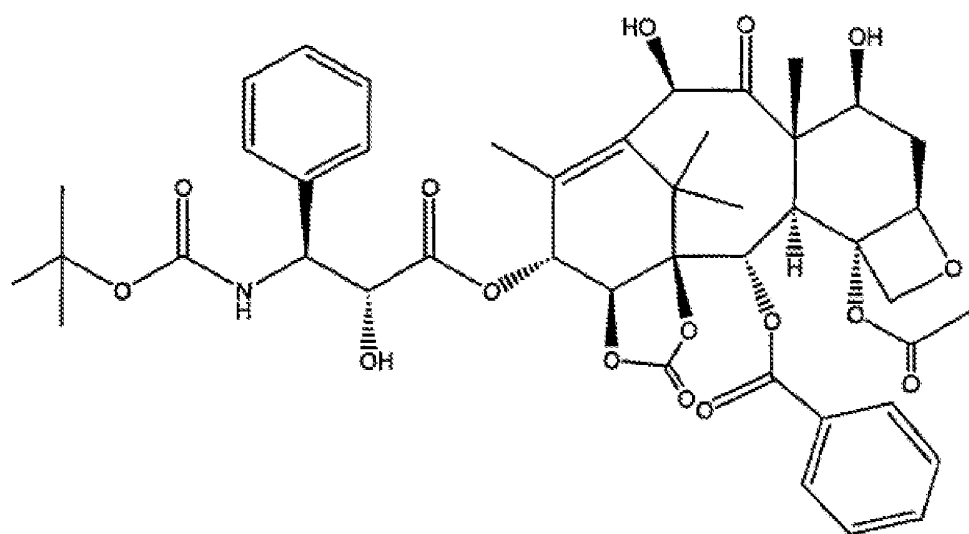


Fig. 18

**Fig. 19**

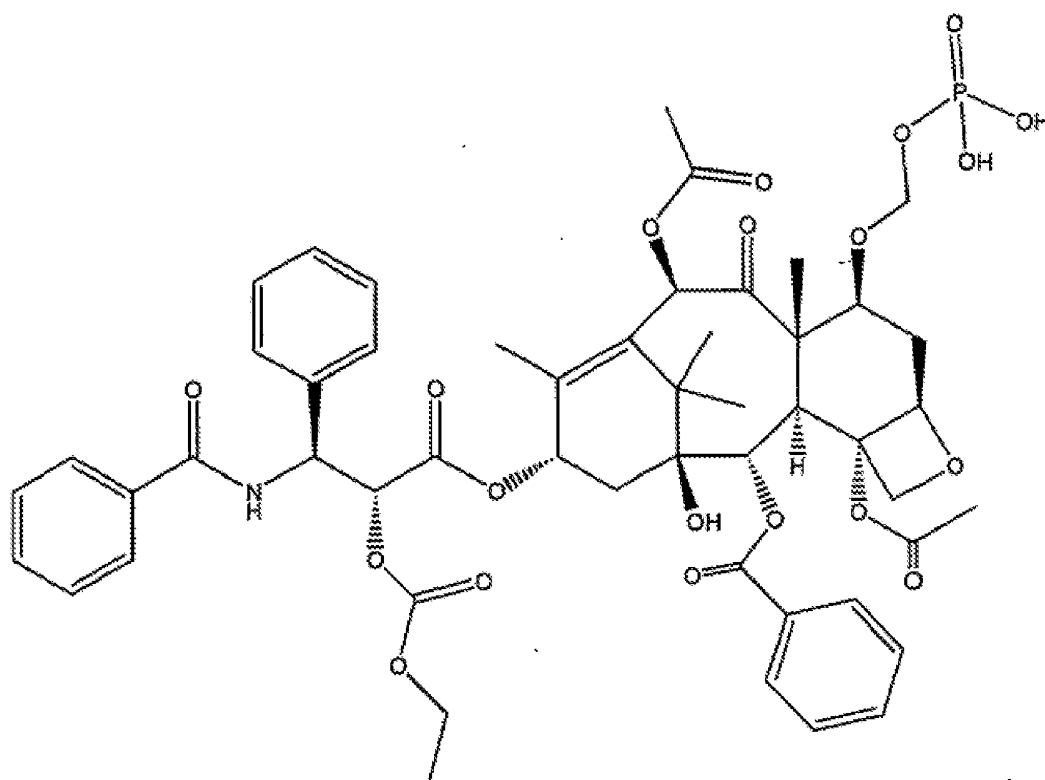
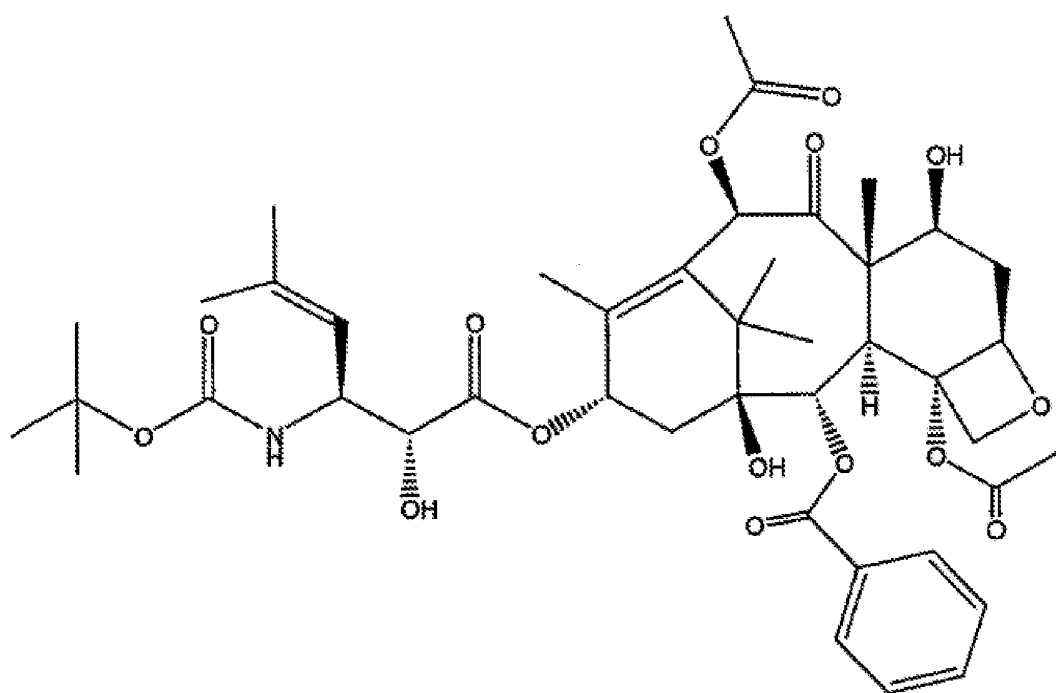
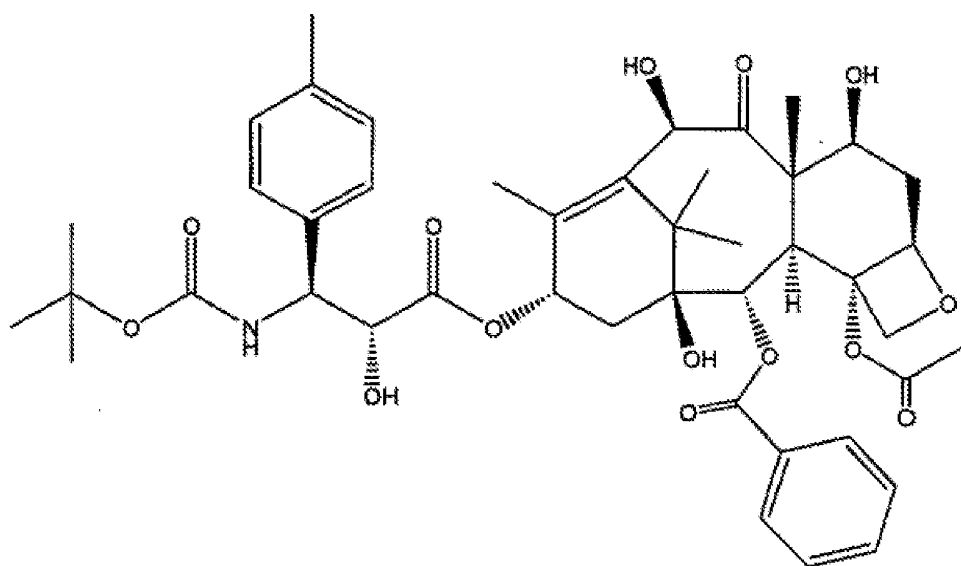


Fig. 20

**Fig. 21**

**Fig. 22**

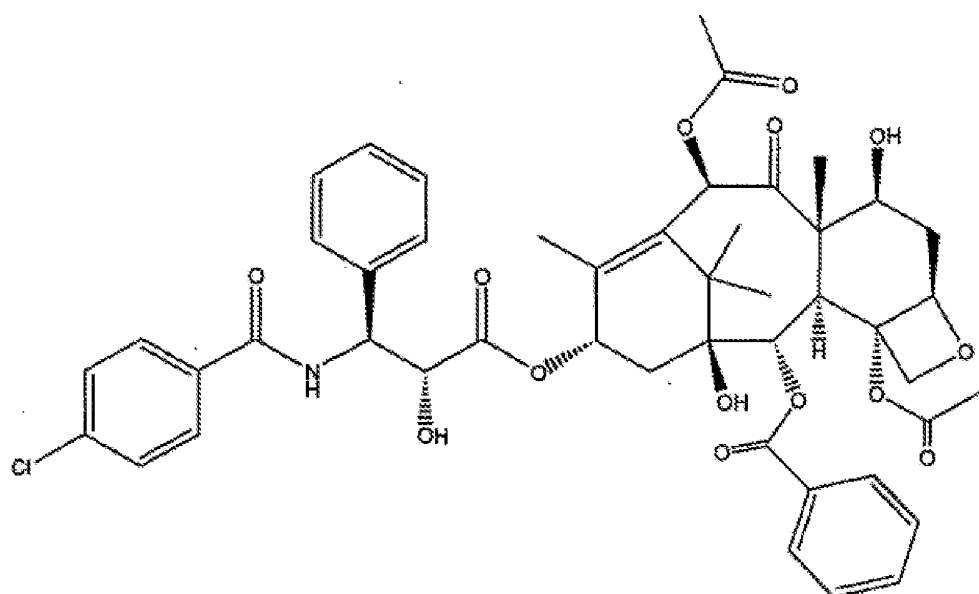


Fig. 23

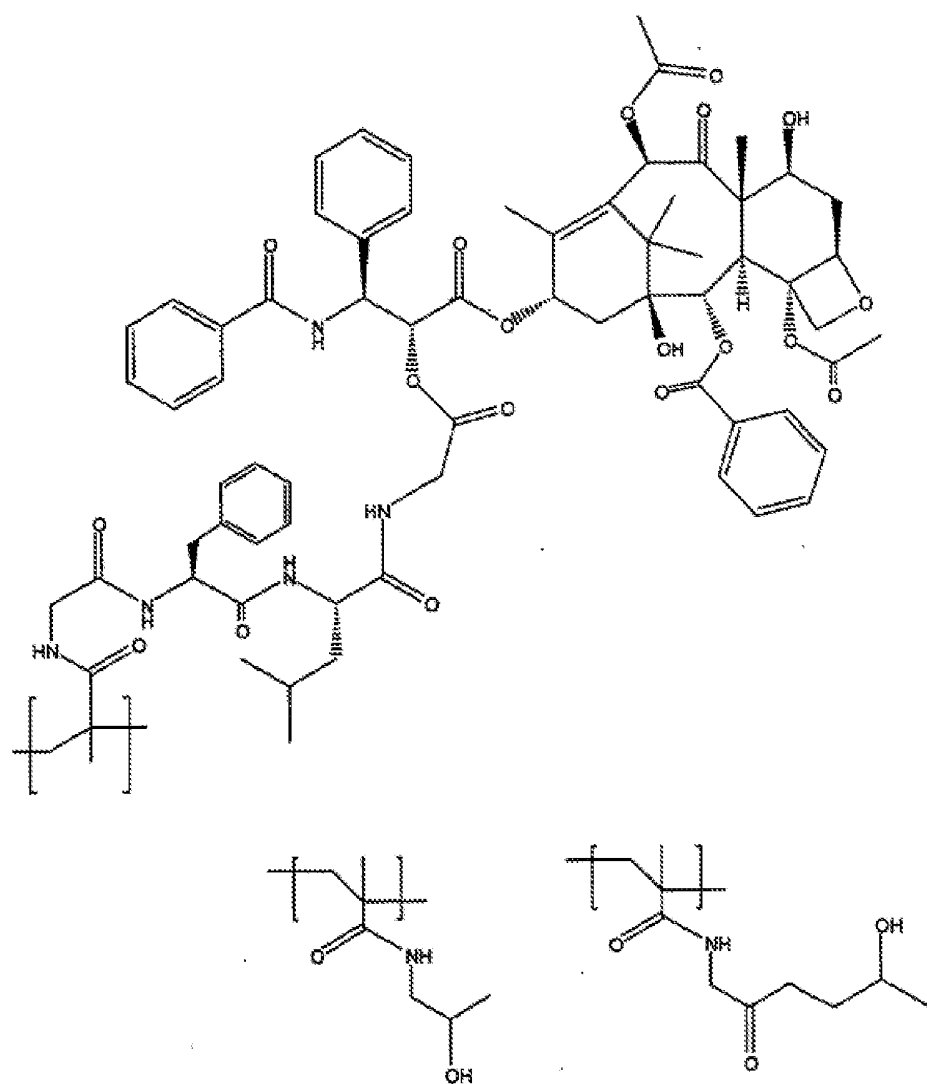


Fig. 24