

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

(11) (21) **PI 0512526-0 A**



(22) Data de Depósito: 20/06/2005
(43) Data de Publicação: 11/03/2008
(RPI 1940)

(51) *Int. Cl.:*
C07C 327/56 (2008.01)
A61K 31/16 (2008.01)
A61P 35/00 (2008.01)

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE COM CÂNCER E MÉTODO PARA PREPARAR UM DI-SAL DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA)**

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2004 US 60/582,596;
16/05/2005 US 60/681,368

(71) Depositante(s): Synta Pharmaceuticals Corp. (US)

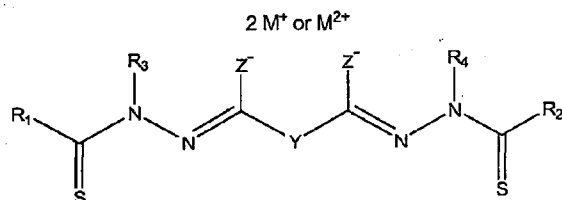
(72) Inventor(es): Elena Kostik, Farid Vaghefi, Keizo Koya, Noriaki Tatsuta, Takayo Inoue, Guiqing Liang, Lijun Sun, Shoujun Chen, Zhi-Qiang Xia

(74) Procurador: Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2005/021642 de 20/06/2005

(87) Publicação Internacional: WO 2006/009940 de 26/01/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE COM CÂNCER E MÉTODO PARA PREPARAR UM DI-SAL DE BIS (TIO-HIDRAZIDA AMIDA) Trata-se de di-sais de bis(tio-hidrazida amida), que são representados pela Fórmula Estrutural (I), Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbila de cadeia linear, substituído ou não substituído. R₁-R₄ são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila ou um grupo arila substituído, ou R₁ e R₃ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, e/ou R₂ e R₄ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel aromático. Z é -O ou -S. M⁺ é um cátion monovalente farmacêuticamente aceitável e M²⁺ é um cátion divalente farmacêuticamente aceitável. São também descritas composições farmacêuticas que compreendem um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito acima. Ainda revelados são métodos para o tratamento de um paciente com câncer. Os métodos compreendem a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito acima.





1768

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE COM CÂNCER E MÉTODO PARA PREPARAR UM DI-SAL DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA)"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

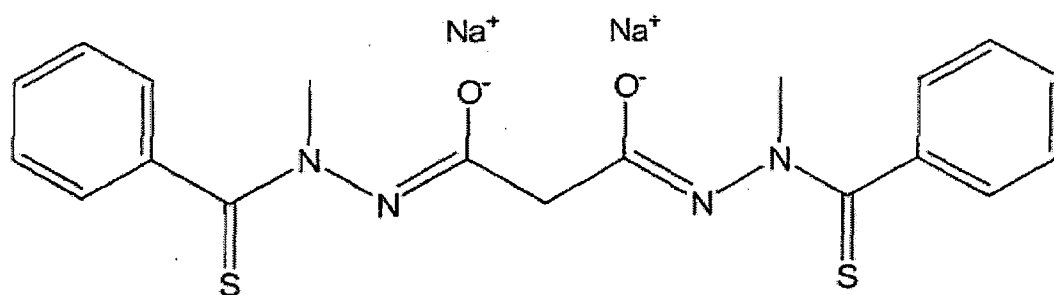
5 Muitas drogas estão atualmente disponíveis para serem usadas no tratamento de câncer. Contudo, em muitos casos o câncer não responde à terapia anticancerosa ou seu crescimento e/ou a metástase é apenas retardada. Mesmo quando um tumor responde inicialmente a uma terapia
10 anticancerosa por diminuição do tamanho ou acarretando a remissão, o tumor freqüentemente desenvolve resistência à droga. Por essas razões, há a necessidade de novos agentes anticancerosos e novas drogas que possam ser usadas para tratar cânceres resistentes a múltiplas drogas.

15 Certos compostos de bis(tio-hidrazida amida) têm sido descritos pelos presentes inventores como sendo significativamente citotóxicos para células cancerosas, incluindo células cancerosas que se tornaram resistentes a
20 de outros agentes anticancerosos, tais como taxol e Epotilona D (vide, por exemplo, a publicação dos pedidos de patente, US 2004/0225016 A1, US 2003/0045518 e US 2003/0119914, cujo conteúdo destes é aqui incorporado a título de referência).

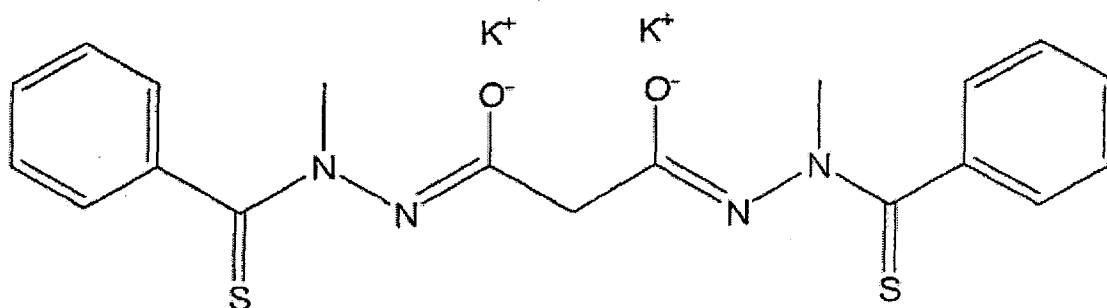
25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi agora constatado que di-sais de bis(tio-hidrazida amida) mostram inesperadamente alta solubilidade em água e biodisponibilidade. Por exemplo, sais de di-sódio e de di-potássio dos compostos (1) e (2) mostram

solubilidade em água maior que 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) (vide Exemplos 2, 10 e 15). Aumentos similares de solubilidade foram observados em sais de di-sódio e de di-potássio dos Compostos (12), (13) e (14) (vide Exemplos 12-15). Além disso, a biodisponibilidade do Composto (1) era de 80%, enquanto a biodisponibilidade do composto neutro era de 4,8% (vide Exemplo 16). Uma estrutura tautomérica representativa dos Compostos (1) e (2) é mostrada abaixo:



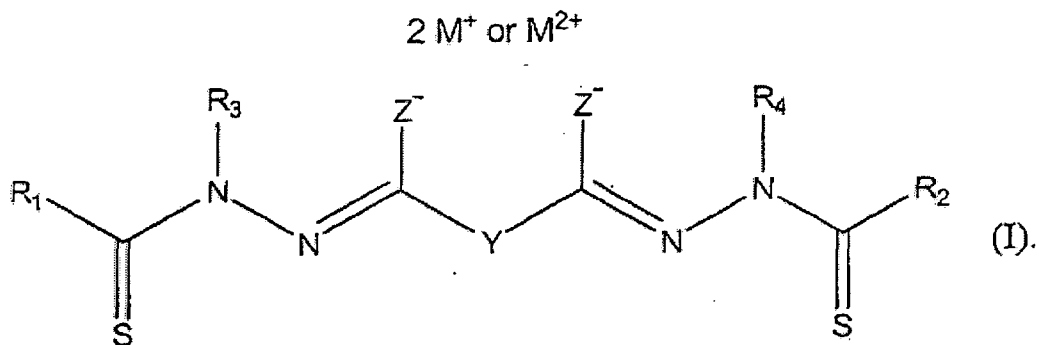
Composto (1)



Composto (2)

Com base nesses resultados, novos di-sais de bis(tio-hidrazida amida) e métodos para o tratamento usando um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) são descritos.

Uma modalidade da presente invenção é um composto representado pela seguinte Fórmula Estrutural (I), e suas formas tautoméricas:



Y é uma ligação covalente ou um grupo
 5 hidrocarbila de cadeia linear, substituído ou não substituído. R₁ e R₄ são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila ou um grupo arila substituído, ou R₁ e R₃ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão
 10 ligados, e/ou R₂ e R₄ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel aromático. Z é -O ou -S. M⁺ é um cátion monovalente farmacologicamente aceitável e M²⁺ é um cátion divalente
 15 farmacologicamente aceitável.

Uma outra modalidade da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito aqui e um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável. As composições
 20 farmacêuticas podem ser usadas em terapia, por exemplo, como agentes anticancerígenos.

A presente invenção proporciona também um método para tratar um paciente com câncer. O método compreende

administrar, ao paciente, uma quantidade eficaz de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito aqui. O di-sal de bis(tio-hidrazida amida) é administrado como mono-terapia (i.e., como somente a droga anticancerosa administrada ao paciente) ou é co-administrada com uma ou mais outras drogas anticancerosas.

O uso dos di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos aqui, na fabricação de um medicamento com a finalidade de tratar câncer em um indivíduo, é também contemplado pela presente invenção.

A presente invenção proporciona também um método para preparar um di-sal 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 di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias modalidades, um método para preparar um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para fazer uma mistura; adicionar pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, assim, uma solução; e combinar a solução e um anti-solvente orgânico selecionado de pentano, hexano, cicloexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etila, e

éter dietílico para precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias modalidades, um método para preparar um di-sal 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 di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias modalidades, um método para preparar um di-sal 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 ter-butílico, precipitando, assim, um di-sal da bis(tio-hidrazida amida).

Em várias modalidades, um método para preparar um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra e um solvente orgânico selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona para fazer uma mistura; adicionar pelo menos dois equivalentes de uma base selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio à mistura, formando, assim, uma solução; e combinar a solução e éter metil ter-butílico para precipitar o sal de bis(tio-hidrazida amida).

Devido ao fato dos di-sais 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 di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos são relativamente atóxicos, o que permite o uso dos descritos di-sais 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.

Os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos aqui podem ser usados para tratamento de cânceres, incluindo cânceres que têm se tornado resistentes a multidroga. Assim, os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos podem ser usados para tratamento de cânceres onde outros regimes com drogas falharam ou se tornaram ineficazes. Adicionalmente, os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos são, particularmente, eficazes quando usados em combinação com outras drogas anticancerosas 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 DETALHADA DA INVENÇÃO

Os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) da presente invenção são representadas pela Fórmula Estrutural (I).

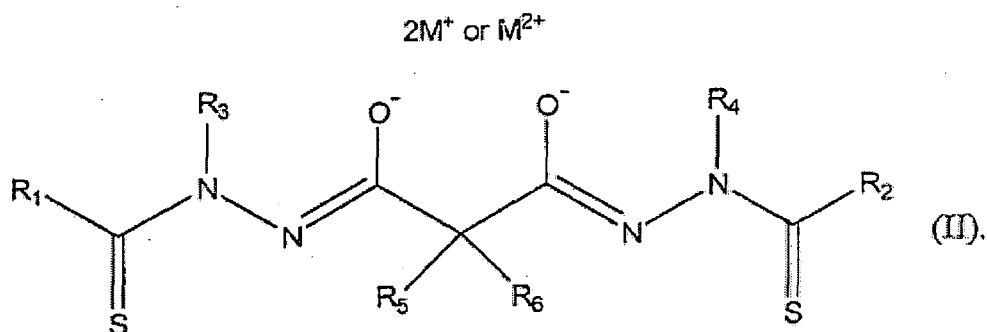
M^+ é um cátion monovalente farmacologicamente aceitável. M^{2+} é um cátion divalente farmacologicamente aceitável. "Farmacologicamente aceitável" significa que o cátion é adequado para administração a um paciente. Exemplos de M^+ e M^{2+} incluem Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , e NR_4^+ , em que cada R é, independentemente, hidrogênio, um grupo alifático substituído ou não substituído (por exemplo, um grupo hidroxialquila, um grupo aminoalquila ou grupo amônio alquila) ou grupo arila substituído ou não substituído, ou dois grupos R, tomados juntos, formam um anel heterocíclico não aromático substituído ou não substituído opcionalmente fundido a um anel aromático. Preferivelmente, o cátion farmacologicamente aceitável é Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$, $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$, arginina ou lisina. Mais preferivelmente, o cátion 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.

Em uma modalidade, Y na Fórmula Estrutural (I) é uma ligação covalente, $-C(R_5R_6)-$, $-(CH_2CH_2)-$, $trans-(CH=CH)-$, $cis-(CH=CH)-$ ou grupo $-(CC)-$, preferivelmente $-(CR_5R_6)-$. 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 arila substituído ou não substituído, ou, R_5 e R_6 ,

tomados juntos, são um grupo alquilenos C2-C6 substituído ou não substituído. O cátion farmacologicamente aceitável é como descrito acima.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o di-sal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II):



R_1 - R_6 e o cátion farmacologicamente aceitável são como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I).

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o di-sal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II), onde R_1 e R_2 são, cada, um grupo arila substituído ou não substituído, preferivelmente um grupo fenila substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são, cada, um grupo alifático substituído ou não substituído, preferivelmente, um grupo alquila, mais preferivelmente, metila ou etila; e R_5 e R_6 são como descritos acima, mas R_5 é, preferivelmente, -H e R_6 é, preferivelmente, -H, um alifático ou grupo alifático substituído ou não substituído.

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

Em uma segunda modalidade preferida da presente invenção, o di-sal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II), onde R_1 e R_2 são, cada, um grupo alifático substituído ou não
15 substituído, preferivelmente, um grupo cicloalquila C3-C8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila, mais preferivelmente ciclopropila ou 1-metilciclopropila. R_3 e R_4 são como descritos para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente ambos são um grupo alquila substituído ou
20 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 metila.

Alternativamente, o di-sal de bis(tio-hidrazida amida) é representado pela Fórmula Estrutural (II), onde R_1 e R_2 são, cada, um grupo alifático substituído ou não substituído; R_3 e R_4 são como descritos acima para a
25 Fórmula Estrutural (I), preferivelmente ambos são um grupo alquila 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 cicloalquila C3-C8 com pelo menos um grupo alquila; R_3 e R_4 são ambos como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I),
5 preferivelmente um grupo alquila; e R_5 é -H e R_6 é -H ou um grupo alifático ou alifático substituído. Mais preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos um grupo cicloalquila C3-C8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila; e R_5 é -H e R_6
10 é -H ou metila. Ainda mais preferivelmente, R_1 e R_2 são ambos ciclopropila ou 1-metilciclopropila; e R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila, preferivelmente metila ou etila; e R_5 é -H e R_6 é -H ou metila.

Os seguintes são exemplos específicos de di-sais
15 de bis(tio-hidrazida amida) representados pela Fórmula Estrutural (II): R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é -H, e R_6 é etila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos fenila, e R_5 e R_6 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2-tienila; R_3 e R_4 são ambos fenila, e R_5 e R_6 são
20 ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 4-cianofenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é -H, e R_6 é metila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é -H, e R_6 é metila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é -H, e R_6 é benzila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos
25 metila; R_5 é -H, e R_6 é etila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos etila; R_5 é -H, e R_6 n-butila; R_1 e R_2 são ambos 2,5-dimetoxifenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 -H, e R_6 é metila; R_1 e R_2 são ambos fenila; R_3 e R_4 são ambos metila; R_5 é -H, e R_6 é iso-propila; R_1 e R_2 são ambos 3-

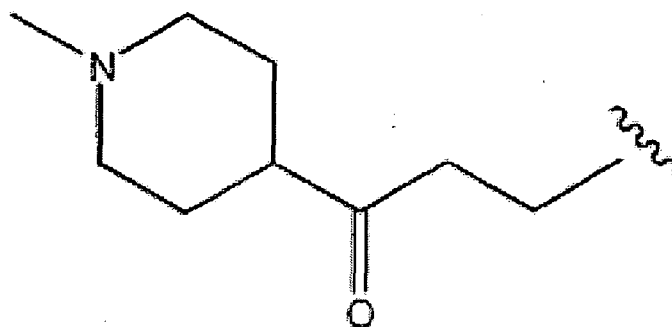
nitrofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é 3-tienila; R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila, e R₅ e R₆, tomados juntos, são propileno; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2-cloro-5-metóxi fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluormetila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2,6-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ é -H, e R₆ é metila, e R₁ e R₂ são ambos 2,5-dietoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é -H, e R₆ é metila; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é etila e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é n-propila e R₆ é -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são

ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ é metila, e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila; R₃ é metila e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos ciclobutila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos ciclopentila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos t-butila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos t-butila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos etila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; R₁ e R₂ são ambos n-propila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H. Nesses exemplos, o cátion farmacologicamente aceitável representado por M⁺ e M²⁺ é como descrito para a Fórmula Estrutural (I), preferivelmente Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₃(C₂H₅OH)⁺ ou N(CH₃)₃(C₂H₅OH)⁺, mais preferivelmente, Na⁺ ou K⁺, ainda mais preferivelmente Na⁺.

Para vários di-sais de bis(tio-hidrazida amida) representados pela Fórmula Estrutural (II), X é -CH₂-. Exemplos incluem em que: R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos o-CH₃-fenila; R₁ e R₂ são ambos o-CH₃C(O)O-fenila,

e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos etila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos n-propila; R₁ e R₂ são ambos p-cianofenila, e R₃ e R₄ são
5 ambos metila; R₁ e R₂ são ambos p-nitrofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos n-butila; R₁ e R₂ são ambos p-clorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3-nitrofenila, e R₃ e R₄
10 são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3-fluorfenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-furanila, e R₃ e R₄ são ambos fenila; R₁ e R₂ são ambos 2-metoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila, e R₃
15 e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-metóxi-5-clorofenila, e R₃ e R₄ são ambos etila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂
20 são ambos 2,5-dimetilfenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 2-metóxi-5-clorofenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos 3,6-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são ambos fenila, e R₃ e R₄ são ambos 2-etilfenila; R₁ e R₂ são ambos 2-metil-5-piridila, e R₃ e
25 R₄ são ambos metila; ou R₁ é fenila; R₂ é 2,5-dimetoxifenila, e R₃ e R₄ são ambos metila; R₁ e R₂ são metila, e R₃ e R₄ são ambos p-CF₃-fenila; R₁ e R₂ são ambos metila, e R₃ e R₄ são ambos o-CH₃-fenila; R₁ e R₂ são ambos

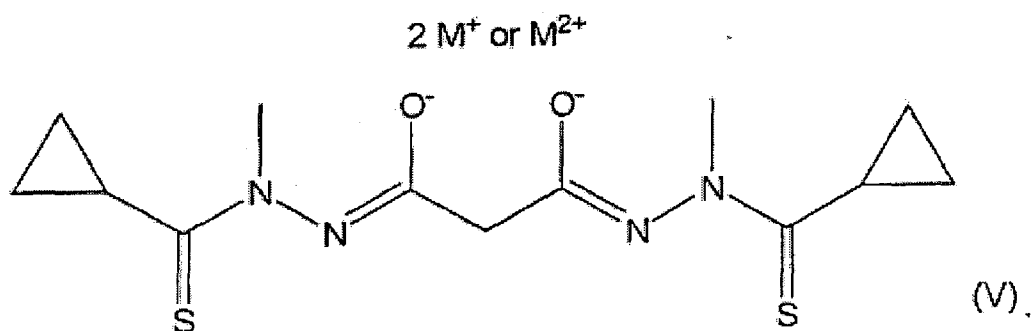
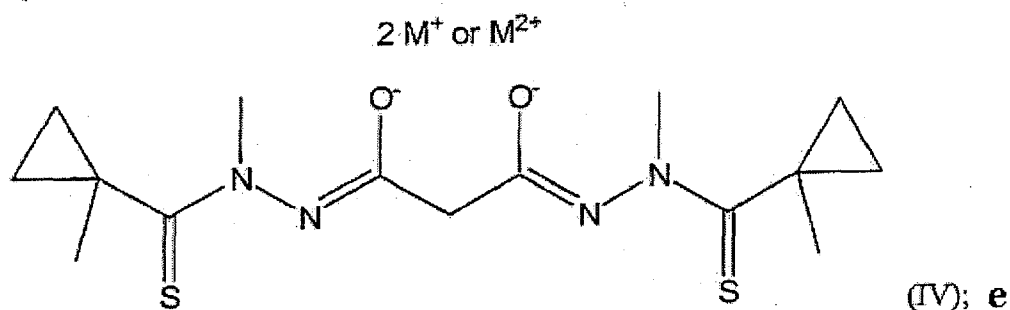
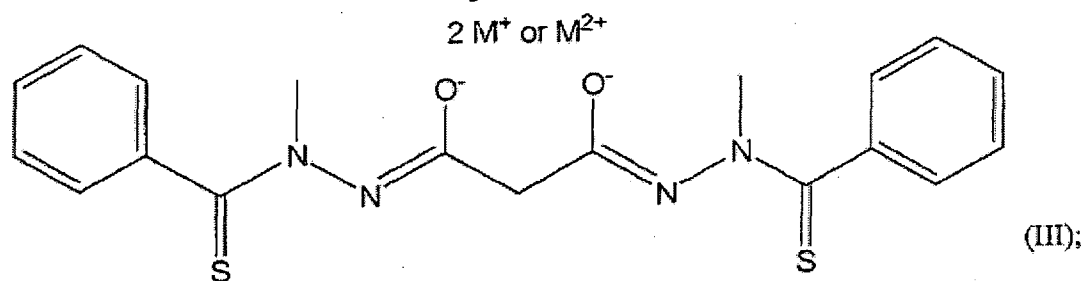
$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$; e R_3 e R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos representados pela seguinte fórmula estrutural:



e R_3 e R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos n-butila, e R_3 e R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos n-pentila, R_3 e R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos metila, e R_3 e R_4 são ambos 2-piridila; R_1 e R_2 são ambos cicloexila, e R_3 e R_4 são ambos fenila; R_1 e R_2 são ambos metila, e R_3 e R_4 são ambos 2-etilfenila; R_1 e R_2 são ambos metila, e R_3 e R_4 são ambos 2,6-diclorofenila; R_1 - R_4 são todos metila; R_1 e R_2 são ambos metila, e R_3 e R_4 são ambos t-butila; R_1 e R_2 são ambos etila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos t-butila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos ciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos ciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos etila; R_1 e R_2 são ambos 1-metilciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2-metilciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 1-fenilciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos 2-fenilciclopropila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos ciclobutila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 e R_2 são ambos ciclopentila, e R_3 e R_4 são ambos metila; R_1 é ciclopropila, R_2 é fenila, e R_3 e R_4 são ambos metila. Nesses exemplos, o cátion farmacologicamente 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^+ .

5 Exemplos preferidos de di-sais de bis(tiohidrazida amida) são os seguintes

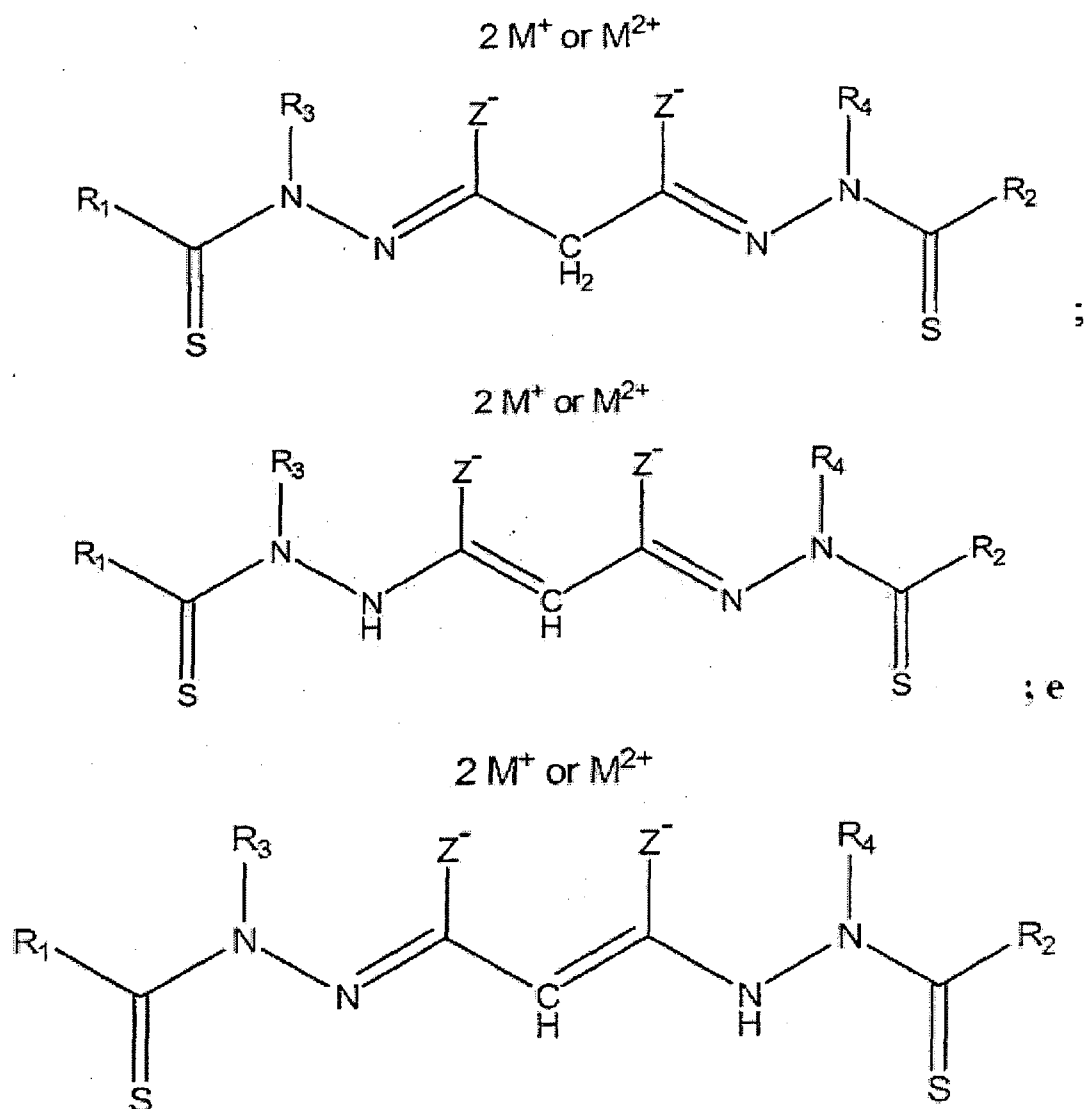


$2M^+$ e M^{2+} são como descritos acima para a Fórmula Estrutural (I). Preferivelmente, o cátion farmacologicamente aceitável é $2 M^+$, em que M^+ é Li^+ , Na^+ , K^+ , $NH_3(C_2H_5OH)^+$ ou $N(CH_3)_3(C_2H_5OH)^+$. Mais preferivelmente, M^+ é Na^+ ou K^+ . Ainda mais preferivelmente, M^+ é Na^+ .

10

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 di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos 5 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 abaixo:



É para ser entendido que quando uma forma 10 tautomérica de um composto descrito é mostrado

estruturalmente, outras formas tautoméricas estão também englobadas.

Certos compostos da invenção podem ser obtidos como estereoisômeros diferentes (por exemplo, 5 diastereômeros e enantiômeros). A invenção inclui todas as formas isoméricas e misturas racêmicas dos compostos descritos e métodos para tratar um paciente com tanto isômeros puros como com misturas destes, incluindo misturas racêmicas. Os estereoisômeros podem ser separados e 10 isolados usando-se qualquer método adequado, tal como cromatografia.

Um "grupo hidrocarbila de cadeia linear" é um grupo alquilenos, i.e., $-(CH_2)_y-$, com um ou mais (preferivelmente um) grupos metileno internos opcionalmente 15 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 em uma hidrocarbila de cadeia linear. Exemplos de 20 grupos de ligação adequados incluem uma cetona ($-C(O)-$), alqueno, alquino, fenileno, éter ($-O-$), tioéter ($-S-$), ou amina ($-N(R^a)-$), em que R^a é como definido abaixo. Um grupo de ligação preferido é $-C(R_5R_6)-$, em que R_5 e R_6 são como definidos acima. Substituintes adequados para um grupo 25 alquilenos e um grupo hidrocarbila são aqueles que não interferem substancialmente na atividade anticancerosa dos compostos descritos. R_5 e R_6 são substituintes preferidos para um grupo alquilenos ou hidrocarbila representado por Y.

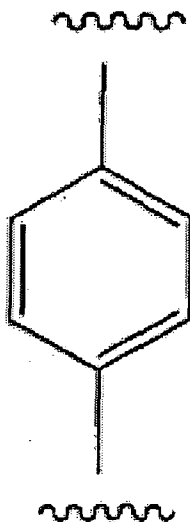
Um grupo alifático é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, não aromático, que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação. Tipicamente, um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, preferivelmente, de 1 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 alquila de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, ter-butila, pentila, hexila, pentila ou octila, ou um grupo cicloalquila com 3 a cerca de 8 átomos de carbono. Um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada de C1-C8 ou um grupo alquila cíclico C3-C8 é também referido como um grupo "alquila inferior".

O termo "grupo aromático" pode ser usado intercambiavelmente com "arila", "anel arila", "anel aromático", "grupo alquila" e "grupo aromático". Grupos aromáticos incluem grupos aromáticos carbocíclicos tais como fenila, naftila, e antracila, e grupos heteroarila tais como imidazolila, tienila, furanila, piridila, pirimidila, piranila, pirazolila, pirroíla, pirazinila, tiazol, oxazolila, e tetrazol. O termo "grupo heteroarila" pode ser usado intercambiavelmente com "heteroarila", "anel heteroarila", "anel heteroaromático" e "grupo heteroaromático". Grupos heteroarila são grupos aromáticos que compreendem um ou mais heteroátomos, tais como enxofre, oxigênio e nitrogênio, na estrutura do anel.

Preferivelmente, grupos heteroarila compreendem de um a quatro heteroátomos.

Grupos aromáticos incluem também sistemas de anéis aromáticos policíclicos fundidos, nos quais um anel aromático carbocíclico ou anel heteroarila é fundido a um ou mais outros anéis heteroarila. Exemplos incluem benzotienila, benzofuranila, indolila, quinolinila, benzotiazol, benzooxazol, benzimidazol, quinolinila, isoquinolinila e isoindolila.

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



Substituintes para um grupo arileno são como descritos abaixo para um grupo arila.

Anéis heterocíclicos não aromáticos são anéis não aromáticos que incluem um ou mais heteroátomos tal como nitrogênio, oxigênio 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 tetraidrofurânila, tetraidrotiofenila, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, e tiazolidinila.

5 Substituintes adequados em um grupo alifático (incluindo um grupo alquilenos), grupo heterocíclico não aromático, grupo benzílico ou arila (carbocíclico ou heteroarila) são aqueles que não interferem substancialmente na atividade anticancerosa dos compostos

10 descritos. Um substituinte interfere substancialmente com a atividade anticancerosa quando a atividade anticancerosa é reduzida de mais que 50% em um composto com o substituinte em comparação com um composto sem o substituinte. Exemplos

15 de substituintes adequados incluem $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$.

25

R^a-R^d são, cada um, independentemente, um grupo alquila, grupo aromático, grupo heterocíclico não aromático ou $-N(R^aR^b)$, tomados juntos, formam um grupo heterocíclico

não aromático substituído ou não substituído. O grupo
 alquila, aromático e heterocíclico não aromáticos
 representados por R^a-R^d e o grupo heterocíclico não
 aromático representado por $-N(R^aR^b)$ são, cada um, opcional
 5 e independentemente, substituídos com um ou mais grupos
 representados por $R^\#$.

$R^\#$ é R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-NCS$,
 $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NCH(O)N(R^+)_2$, $-$
 $NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-$
 10 CO_2R^+ , $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$,
 $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, ou
 $-C(=NH)-N(R^+)_2$.

R^+ é $-H$, um grupo alquila C1-C4, um grupo
 heteroarila monocíclico, um grupo heterocíclico não
 15 aromático, ou um grupo fenila opcionalmente substituído com
 alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, halo, $-CN$, $-NO_2$,
 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
 20 representados por R^+ e $-N(R^+)_2$ que compreendem uma amina
 secundária no anel são opcionalmente acilados ou
 alquilados.

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

Substituintes preferidos para um grupo
 cicloalquila, inclusive os grupos cicloalquila

representados por R_1 e R_2 , são grupos alquila tal como um grupo metila ou etila.

Uma outra modalidade da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descritos aqui e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados podem conter ingredientes inertes que não inibam a atividade biológica dos di-sais descritos. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis devem ser biocompatíveis, i.e., atóxicos, não inflamatórios, não imunogênicos e livres de outras reações indesejadas mediante administração a um paciente. Técnicas de formulação farmacêutica padrão podem ser empregadas, 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 selecionada (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 em um 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 modalidade da presente invenção é um método para tratar um paciente com câncer. Opcionalmente, o

método da invenção pode ser usado para câncer resistente a multidroga. O método compreende a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito aqui. Preferivelmente, uma ou mais drogas anticancerosas adicionais são co-administradas com o di-sal de bis(tio-hidrazida amida). Exemplos de drogas anticancerosas estão descritas abaixo. Preferivelmente, a droga anticancerosa é um agente que estabiliza microtúbulos, tal como taxol ou um análogo de taxol.

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

Como visto acima, uma modalidade da presente invenção é direcionada a tratar pacientes com câncer. "Tratar um paciente com câncer" inclui conseguir, parcial
20 ou substancialmente, um ou mais dos seguintes: deter o crescimento ou disseminação de um câncer, reduzir a extensão de um câncer (por exemplo, reduzir o tamanho de um tumor ou reduzir o número de sítios afetados), inibir a taxa de crescimento de um câncer, e atenuar ou aperfeiçoar
25 um sintoma clínico ou indicador associado a um câncer (tal como componentes teciduais ou do soro).

Cânceres 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 osteogênico, cordoma, angiossarcoma,
 endoteliossarcoma, linfangiossarcoma,
 linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor
 5 de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma do
 cólon, câncer pancreático, câncer da mama, câncer do
 ovário, câncer da próstata, carcinoma de célula escamosa,
 carcinoma de células basal, adenocarcinoma, carcinoma de
 glândula sudorífera, carcinoma de glândula sebácea,
 10 carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares,
 cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma
 broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma,
 carcinoma do duto da bile, coriocarcinoma, seminoma,
 carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical,
 15 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,
 20 retinoblastoma; leucemias, por exemplos, leucemia
 linfocítica aguda e leucemia mielocítica águ
 (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica
 e eritroleucemia); leucemia crônica (leucemia
 (granulocítica) mielocítica crônica e leucemia linfocítica
 25 crônica); 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 crônicas, por exemplo, leucemia linfocítica

(por exemplo, como exemplificado pela linhagem 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 linhagens 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 linhagem 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 mielóides, por exemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por exemplo, como exemplificada pela linhagem de células HL-60 (promielócito), e leucemia mielógena (por exemplo, como exemplificada pela linhagem de células K562 (crônica); leucemia neutrofílica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (por exemplo, como exemplificada pela linhagem de células THP-1 (aguda); leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide 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 Cancer Medicine*, 5ª Edição, Baste et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000). Os ensinamentos, em sua totalidade, das referências precedentes são aqui incorporados a título de referência.

Em uma modalidade, acredita-se que o método descrito é particularmente eficaz no tratamento de um paciente com tumores não sólidos, tal como mieloma

múltiplo. Em uma outra modalidade, acredita-se que o método descrito é particularmente eficaz contra leucemia T (por exemplo, como exemplificada por linhagens de células Jukart e CEM); leucemia B (por exemplo, como exemplificada pela
5 linhagem de células SB); promielócitos (por exemplo, como exemplificado pela linhagem de células HL-60); sarcoma uterino (por exemplo, como exemplificado pela linhagem de células MES-SA); leucemia monocítica (por exemplo, como exemplificado pela linhagem de células THP-1 (agudo)); e
10 linfoma (por exemplo, como exemplificado pela linhagem de células U937); mais preferivelmente, essa modalidade do método emprega o sal de di-sódio do Composto (1).

O método descrito é particularmente eficaz no tratamento dos pacientes cujo câncer tenha se tornado
15 "resistente a multidroga". Câncer, que inicialmente respondeu a uma droga anticancerosa se torna resistente à droga anticancerosa quando a droga anticancerosa não é mais eficaz no tratamento do paciente com câncer. Por exemplo, muitos tumores responderão inicialmente ao tratamento com
20 uma droga anticancerosa por redução do tamanho ou mesmo provocando a remissão, somente para desenvolver resistência à droga. Tumores resistentes à droga são caracterizados por um reinício de seu crescimento e/ou reaparecimento depois de ter aparentemente remitido, apesar da administração de
25 dosagens aumentadas da droga anticancerosa. Cânceres que desenvolveram resistência a duas ou mais drogas anticancerosas são ditos serem "resistentes a multidroga". Por exemplo, é comum que cânceres se tornem resistente a três ou mais agente anticancerosos, freqüentemente cinco ou

mais agentes anticancerosos e algumas vezes a dez ou mais agentes anticancerosos.

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 câncer. Um "resultado clínico benéfico" inclui uma redução da massa do tumor, uma redução da metástase, uma redução da gravidade dos sintomas associados ao câncer 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 às drogas. Será também dependente do grau, gravidade e tipo de câncer. Aquela versado na técnica será capaz de determinar dosagens apropriadas dependendo desses e outros fatores. 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 droga usada. Dosagens adequadas são conhecidas para agentes anticancerosos aprovados e podem ser ajustadas pelo versado na técnica de acordo com a condição do paciente, o tipo de câncer que está sendo tratado e a quantidade de di-sal de bis(tio-hidrazida amida) que está sendo usada.

Os di-sais 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 sistêmica, tal como injeção intramuscular, intravenosa, subcutânea, ou intraperitonal. Os di-sais 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 retalmente, dependendo do tipo de câncer a ser tratado. Administrações orais e parenterais são os modos mais preferidos de administração.

Opcionalmente, os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos podem ser co-administrados com outros agentes anticancerosos 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; batimastate; 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; clorambucila; 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;
5 cloridrato de epirrubicina; erbulozol; cloridrato de
esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina;
etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina;
cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida;
floxuridina; fosfato de fludarabina; fluoruracila;
10 flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gencitabina;
cloridrato de gencitabina; hidroxauréia; cloridrato de
idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II
(incluindo interleucina II recombinante, ou rIL2),
interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-
15 n1; interferon alfa-n3; interferon beta-I a; interferon
gama-I b; ioproplatina; cloridrato de irinotecana, acetato
de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato
de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; cloridrato de
losoxantraona; masoprocol; maitansina; cloridrato de
20 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
25 mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina;
ormaplatina; oxisurano; pegaspargase; peliomicina;
pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida;
pipobromana; cloridrato de piroxantrona; plicamicina;
plomestano; porfimer sódico; profiromicina; prednimustina;

cloridrato de procarbazina; puromicina; cloridrato de
puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol;
cloridrato de safingol; semustina; sintrazeno; esparfosato
sódio; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio;
5 espiromustina; espiroplastina; estreptonigrina;
estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódio;
tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoprofina;
teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina;
tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de
10 toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina;
trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorelina;
cloridrato de tubulozol; uracila mostarda; uredepa;
vapreotida; sulfato de vimblastina; sulfato de vincristina;
vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina;
15 sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato
de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de
vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato
de zorrubicina.

Outras drogas anticancerosas incluem, mas sem
20 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;
25 anastrozol; andrografolida; inibidores de angiogênese;
antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1
morfo genética anti-dorsalizante; antiandrogênio, carcinoma
protástico; antiestrogênio; anti-neoplaston;
oligonucleotídeos anti-sentido; 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;
5 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;
10 bisnafida; bistrateno A; breflato; bropirimina; budotitano;
butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C;
derivados de campotecina; canaripox Il-2; capecitabina;
carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3;
CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina;
15 inibidores de caseína cinase (ICOS); castanospermina;
cecoprina B; cetrorrelix; clorlins; cloroquinoxalina
sulfonamida; cicaprosta; cis-porfirina; cladribina;
análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A;
colismicina B; combrestatina A4; análogo de combrestatina;
20 conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8;
derivados de criptoficina A; curacina A;
ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina;
octofosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina;
dacliximab; decitabina; desidrodidemnina B; deslorrelina;
25 dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil;
diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina, diidro-
5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina;
docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno;
dronabinol; duocarmicina AS; ebseleno; ecomustina;

edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur;
 epirrubicina; análogo de estramustina; agonistas de
 estrogênio; antagonistas de estrogênio; etanidazol; fosfato
 de etoposídeo; exemestano; fadrozol; fazarabina;
 5 fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol;
 flezelastina; fluasternona; fludarabina; cloridrato de
 fluordaurorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina;
 fotemustina; gadolínio texafirina; nitrato de gálio;
 galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase;
 10 gencitabina; inibidores de glutatona; hepssulfam;
 heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
 ibandrônico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona;
 ilomfosina; ilomastate; imidazoacridonas; imiquimod;
 peptídeos imunoestimulantes; inibidor de receptor do fator
 15 1 de crescimento similar à insulina; agonistas de
 interferon; interferons; interleucinas; iobenguana;
 iodoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina;
 isobengazol; isoomoalicondrina B; itasetrona;
 jasplaquinolida; caalalida F, triacetato de lamelarina-N;
 20 lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano;
 leptolstatina; letrozol; fator inibidor de leucemia;
 leucócito interferon alfa;
 leuprolida+estrogênio+progesterona; leuprorrelina;
 levamisol; liarozol; análogo de poliamina linear; peptídeo
 25 dissacarídeo lipofílico; compostos de platina lipofílicos;
 lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol;
 lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina;
 lurtotecana; lutétio texafirina; lisofilina; peptídeos
 líticos; maitansina; manostatina A; marimastate;

masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores
 de metaloproteinase matriz; menogaril; merbarona;
 meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF;
 mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA de fita dupla
 5 desemparelhada; mitoguazona; mitolactol; análogos de
 mitomicina; mitonafida; fator de crescimento de
 fibroblastos mitotoxínicos-saporina; mitoxantrona;
 mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal,
 gonadotrofina coriônica humana; monofosforil lipídio A+sk
 10 de parede celular de micobactéria; mopidamol; inibidor de
 gente resistente a multidroga; terapia com base em
 supressor de tumor múltiplo 1; agente anticanceroso de
 mostarda; micaperóxido B; extrato da parede celular
 micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina, benzamidas
 15 N-substituídas; nafarelina; nagrestip;
 naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim;
 nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrônico;
 endopetpidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores
 de óxido nítrico; antioxidante de nítróximo; nitrulina; O6-
 20 benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleotídeos;
 onapristona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina
 oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina;
 palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrônico;
 panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina;
 25 pegaspargase; peldesina; pentosana polissulfato de sódio;
 pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; álcool
 perilílico; fenazinomicina; acetato de fenila; inibidores
 de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina;
 pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B;

inibidor de ativador de plasminogênio; complexo de platina;
 compostos de platina; complexo de platina-triamina;
 porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-
 acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma;
 5 imuno-modulador com base em proteína A; inibidor de
 proteína cinase C; inibidores de proteína cinase C,
 microalga; inibidores de proteína tirosina fosfatase;
 inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas;
 pirazolacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada-
 10 polietileno; antagonistas inibidores de raf; raltitrexedo;
 ramosetrona; inibidores de ras farnesil proteína
 transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP;
 reteliptina desmetilada; etidronato de rênio Re 186;
 rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida;
 15 roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil;
 safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim;
 miméticos Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de
 senescência; oligonucleotídeos de senso; inibidores de
 transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal;
 20 proteína de ligação de antígeno 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;
 25 esqualamina; inibidor de célula-tronco; inibidores de
 divisão de células-tronco; estipiamida; inibidores de
 estromelisina; sulfinosina; antagonista de peptídeo
 intestinal - vasoativo, superativo; suradista; suramina;
 suainsonina; glicosaminaglicanas; talimustina; metiodeto de

tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalano sódico;
tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase;
temoporquina; temozolomida; teniposídeo;
tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina;
5 tiocoralina; trombopoeitina; mimético de trombopoeitina;
timalfasina; agonista de receptor de timopoiatina;
timotrinana; hormônio estimulador da tireóide; estanho etil
etiopurpurina; tirapazimina; bicloreto de titanoceno;
topsentina; toremifeno; fator de célula-tronco totipotente;
10 inibidores de translação; tretinoína; triacetiluridina;
triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona;
turosterida; inibidores de tirosina cinase; tirfostinas;
inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor de crescimento
derivado do seio urogenital; antagonistas de receptor de
15 uroquinase; vaproetida; variolina B; sistema de vetores,
terapia genética de eritrócitos; velaresol; veramina;
verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina;
vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; estimalâmero
de zinostatina. Drogas anticancerosas adicionais preferidas
20 são 5-fluoruracila 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
25 pacientes com câncer 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; PANOREXTM, que é um
anticorpo IgG2a antígeno na superfície de células anti-15-
IA murino (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2 que é um
5 anticorpo IgG (epítipo GD3) antiidiotipo murino (ImClone
System); IMC-C225, que é um anticorpo IgG anti-EGFR
quimérico (ImClone System); VITAXINTM, que é anticorpo
integrina anti- α V β 3 humanizado (Applied Molecular
Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03 que é um anticorpo
10 IgG1 anti-CD52 (Leukosite); Smart M195 que é um anticorpo
IgG anti-CD33 humanizado (Protein Design Lab/Kanebo);
RITUXANTM que é um anticorpo IgG1 anti-CD20 quimérico (IDEC
Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LUMPHOCIDETM que é um
anticorpo IgG anti-CD22 humanizado (Immunomedics);
15 LUMPHOCIDETM 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); ZEVALINTM é um
20 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
25 Design Lab); 5G1.1 é um anticorpo de fator 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- α 4 β 7 humanizado (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A é um anticorpo IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVATM é um anticorpo IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGRENTM é um anticorpo IgG anti-VLA humanizado (Elan); e CAT-152 é um anticorpo anti-TGF- β ₂ humano (Cambridge Ab Tech).

10 Agentes quimioterapêuticos que podem ser usados nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, agentes alquilantes, antimetabólitos, produtos naturais, ou hormônios. Exemplos de agentes alquilantes úteis para o tratamento ou prevenção de malignidade de

15 células T nos métodos e composições desta invenção incluem, mas sem limitação, mostardas nitrogenadas (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucila, etc.), sulfonatos de alquila (por exemplo, bussulfano), nitrosouréias (por exemplo, carmustina, lomustina, etc.),

20 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

25 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,

alcalóides da vinca (por exemplo, vimblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo), antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-asparaginase), ou
5 modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferon alfa).

Exemplos de agentes alquilantes úteis para o tratamento ou prevenção de câncer nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, mostardas
10 nitrogenadas (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucila, melfalano, etc.), etilenimina e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquila (por exemplo, bussulfano), nitrosouréias (por exemplo, carmustina, lomustina,
15 semustina, estreptozocina, etc), ou triazenos (decarbазina, etc.). Exemplos de antimetabólitos úteis para o tratamento ou prevenção de câncer nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem limitação, análogo de ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de
20 pirimidina (por exemplo, fluoruracila, floxouridina, Citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Exemplos de produtos naturais úteis para o tratamento ou prevenção de câncer nos métodos e composições da invenção incluem, mas
25 sem limitação, alcalóides da vinca (por exemplo, vimblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo), antibióticos (por exemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (por exemplo, L-

asparaginase), ou modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferon alfa). Exemplos de hormônios e antagonistas úteis no tratamento ou prevenção de câncer nos métodos e composições da invenção incluem, mas sem
5 limitação, adrenocorticosteróides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrogênios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrogênio (por exemplo, tamoxifeno), androgênios (por exemplo, propionato
10 de testosterona, fluoximesterona), antiandrogênio (por exemplo, flutamida), análogo de hormônio liberador de gonadotropina (por exemplo, leuprolida). Outros agentes que podem ser usados nos métodos e com as composições da
15 invenção para o tratamento ou prevenção de câncer incluem complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina), antracenediona (por exemplo, mitoxantrona), uréia substituída (por exemplo, hidroxauréia), derivado de metil hidrazina (por exemplo,
20 procarbazina), supressor adrenocortical (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Acredita-se que os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos aqui são particularmente eficazes quando co-administrados com agentes anticancerosos, que agem por
25 retenção das células nas fase G2-M devido à estabilização de microtúbulos. Assim, o método descrito inclui, preferivelmente, co-administração de drogas anticancerosas que agem por esse mecanismo. Exemplos de drogas anticancerosas que agem por retenção das células nas fases

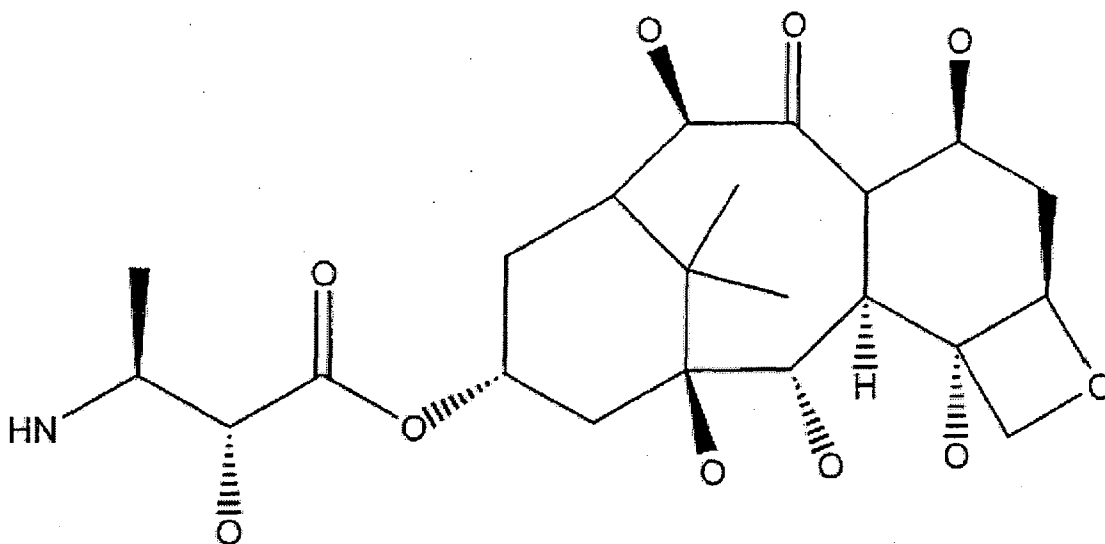
G2-M devido à estabilização de microtúbulos incluem, sem limitação, as seguintes drogas comercializadas e drogas em desenvolvimento: Erbulozol (também conhecida como R-55104), Dolastatina 10 (também conhecida como DLS-10 e NSC-376128), Isetionato de mivobulina (também conhecida como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (também conhecida como NVP-XX-A-296), 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 (Daiichi), 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
5 (Ajinomoto, também conhecida como AVE-8063A e CS-39.HCl),
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
10 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,
15 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
20 (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
25 Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, também
conhecida como T-900607), RPR-115781 (Aventis),
Eleuterobinas (tais como Desmetileleterobina,
Desaetileleterobia, Isoeleuterobina A, e Z-Eleuterobina),
Caribaeosídeo, 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
5 (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
10 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-Demetóxi-17-[2-
15 (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 uma
20 droga anticancerosa 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
25 "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

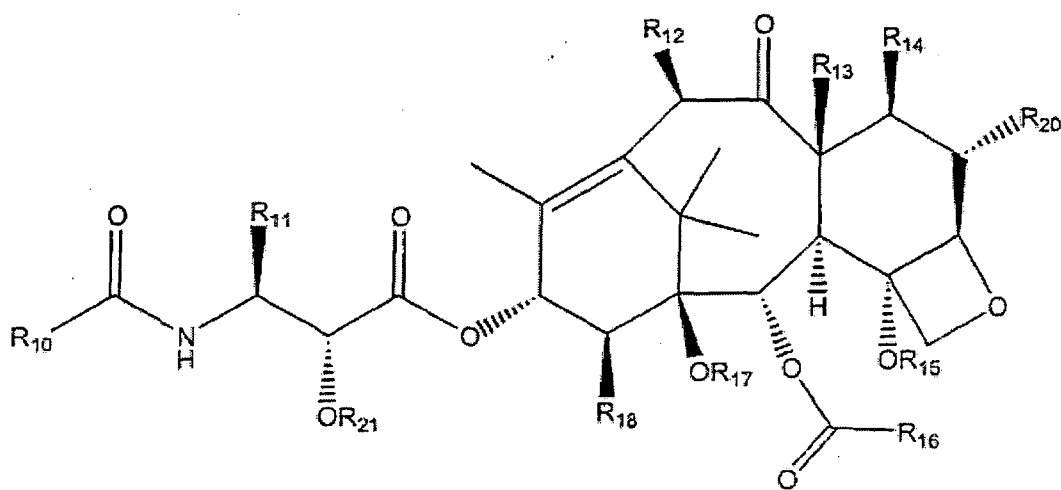
microtúbulos. Assim, é aparente das Figuras 3-23 que uma grande variedade de substituintes pode decorar a estrutura de taxano sem afetar adversamente a atividade biológica. É também aparente que zero, um ou ambos dos anéis de um análogo de taxol podem ter uma ligação dupla nas posições indicadas. Para fins de clareza, a estrutura básica do taxano é mostrada abaixo na Fórmula Estrutural (VI):



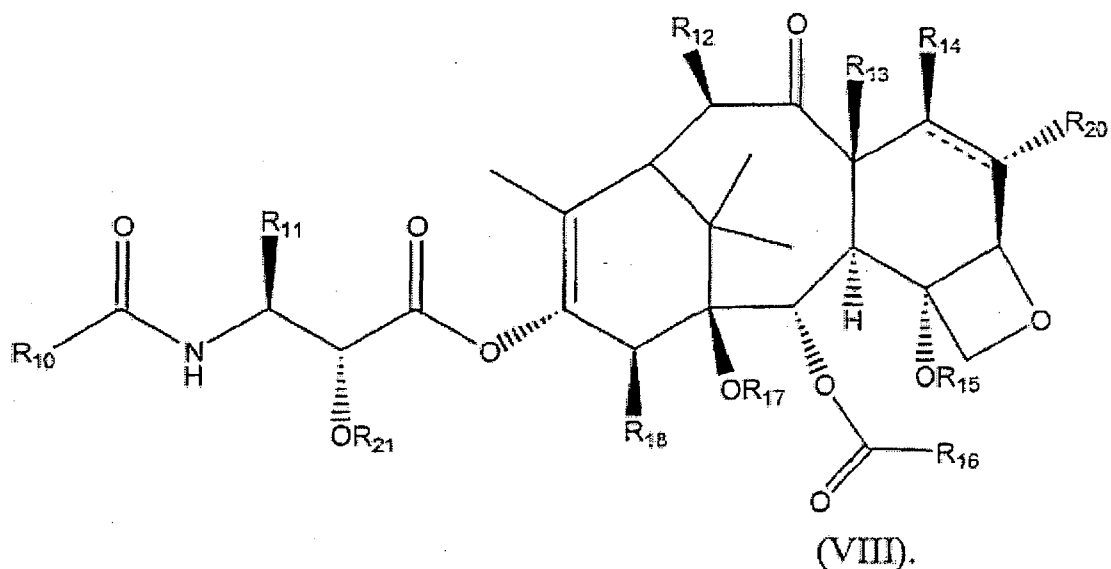
As duplas ligações foram omitidas dos anéis de cicloexano na estrutura do taxano representada pela Fórmula Estrutural (VI). A estrutura básica do taxano pode incluir zero ou uma dupla ligação em um ou em ambos os anéis de cicloexano, como indicado nas Figuras 3-23 e nas Fórmulas Estruturais (VII) e (VIII), abaixo. Vários átomos foram também omitidos da Fórmula Estrutural (VI) para indicar sítios onde comumente ocorre a variação estrutural dentre os análogos de taxol. Por exemplo, a substituição na estrutura do taxano com simplesmente um átomo de oxigênio indica que hidroxila, acila, alcóxi ou um outro substituinte contendo oxigênio é comumente encontrado no

sítio. 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 aqui 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 droga com Cremofor, que provoca reações 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 aqui são representados pela Fórmula Estrutural (VII) ou (VIII):



(VII).



R_{10} é um grupo alquila inferior, um grupo alquila inferior substituído, um grupo fenila, um grupo fenila substituído, $-SR_{19}$, $-NR_{19}$ ou $-OR_1$.

R_{11} é um grupo alquila inferior, um grupo alquila inferior substituído.

R_{12} é $-H$, $-OH$, alquila inferior, alquila inferior substituída, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído, $-O-C(O)-(alquila inferior)$, $-O-C(O)-(alquila inferior substituída)$, $-O-CH_2-O-(alquil inferior)-S-CH_2-O-(alquila inferior)$.

R_{13} é $-H$, $-CH_3$; ou, tomado junto com R_{14} , $-CH_2-$.

R_{14} é $-H$, $-OH-$, alcóxi inferior, $-O-C(O)-(alquila inferior)$, alcóxi inferior substituído, $-O-C(O)-(alquila inferior substituída)$, $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O-(alquila inferior)$, $-O-CH_2-S-(alquila inferior)$ ou, tomado junto com R_{20} , uma dupla ligação.

R_{15} $-H$, acila inferior, alquila inferior, alquila inferior substituída, alcoximetila, alctiometa, $-OC(O)-O(alquila inferior)$, $-OC(O)-O(alquila inferior)$

substituída), $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}(\text{alquila inferior})$ ou $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}(\text{alquila inferior substituída})$.

R_{16} é fenila ou fenila substituída.

R_{17} é $-\text{H}$, acila inferior, acila inferior substituída, alquila inferior, alquila inferior substituída, (alcóxi inferior)metila ou (alquila inferior)tiometila.

R_{18} é $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ ou, tomado junto com R_{17} e os átomos de carbono aos quais R_{17} e R_{18} estão ligados, um anel heterocíclico, não aromático, de cinco ou seis membros.

R_{19} é um grupo alquila inferior, um grupo alquila inferior substituído, um grupo fenila, um grupo fenila substituído.

R_{20} é $-\text{H}$ ou um halogênio.

R_{21} é $-\text{H}$, alquila inferior, alquila inferior substituída, acila inferior ou acila inferior substituída.

Preferivelmente, as variáveis nas Fórmulas Estruturais (VII) e (VIII) são definidas como a seguir: R_{10} é fenila, ter-butóxi, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ou para-clorofenila; R_{11} é fenila, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$, -2-furanila , ciclopropila ou para-toluíla; R_{12} é $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $\text{CH}_3\text{CO}-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{morfolino}$; R_{13} é metila, ou, R_{13} e R_{14} , tomados juntos, são $-\text{CH}_2-$;

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

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

R_{18} é -H; R_{20} é -H ou -F; e R_{21} é -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ ou -C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃; -C(O)-CH₂-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH₂-O-C(O)-CH₂CH(NH₂)-CONH₂, -C(O)-CH₂-O-CH₂CH₂OCH₃ ou -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃.

5 Um análogo de taxol pode ser também ligado a ou estar pendente de um polímero farmacêuticamente aceitável, tal como poliacrilamida. Um exemplo de um polímero desse tipo é mostrado na Figura 24. O termo "análogo de taxol", como é usado aqui, inclui tais polímeros.

10 Os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos aqui podem ser preparados por um método da invenção. O método de preparar os di-sais de bis(tio-hidrazida amida) descritos inclui as etapas de combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um solvente orgânico e uma base
15 para formar um solução de bis(tio-hidrazida amida); e combinar a solução e um anti-solvente orgânico, precipitando, assim, um di-sal da bis(tio-hidrazida amida) (por exemplo, os compostos representados pelas Fórmulas Estruturais (I)-(V)). As formas neutras dos di-sais de
20 bis(tio-hidrazida amida) descritos podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no Pedido de Patente Publicado US 2003/0045518 e US 2003/0119914, ambos intitulados SÍNTESE DE INTENSIFICADORES DE TAXOL e também de acordo com os métodos descritos no Pedido de Patente
25 Publicado US 2004/0225016 A1, intitulado TRATAMENTO PARA CÂNCERES. O inteiro teor desses pedidos está aqui incorporado a título de referência.

Tipicamente, pelo menos dois equivalentes molares da base são empregados 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.

5 Bases adequadas podem ser fortes o suficiente para reagir com uma bis(tio-hidrazida amida) para produzir um di-sal. Em várias modalidades, a base pode ser uma amina (por exemplo, trietilamina, difenilamina, butilamina, ou similares); um hidróxido de amônio (por exemplo, hidróxido de tetrametilamônio, hidróxido de tetrabutilamônio, ou
10 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
15 modalidades, 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.

20 Em várias modalidades, 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
25 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 aqui, um metal alcalino inclui lítio, sódio, potássio, céσιο e rubídio.

O solvente orgânico pode ser qualquer solvente orgânico que seja estável quando a base é adicionada a uma
5 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 modalidades, o solvente orgânico é miscível em água. O
10 solvente orgânico pode ser em geral selecionado de um álcool alifático C1-C4 (por exemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ou similares), uma cetona C1-C4 alifática (por exemplo, acetona, metil etil cetona, 2-butanona, ou similares) um éter alifático C2-C4 (por
15 exemplo, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, ou similares), um éter cicloalifático C2-C4 (por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, ou similares), dimetil formamida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, um glicol (por exemplo, etileno glicol, propileno glicol, tetrametileno glicol, ou similares), um
20 éter alquil glicólico (por exemplo, éter dimetílico de etileno glicol, ou similares), e acetonitrila. Mais tipicamente, o solvente orgânico pode ser selecionado de metanol, etanol, propanol, (por exemplo, 1-propanol, 2-propanol),
25 butanol (por exemplo, 1-butanol, álcool ter-butílico, ou similares), acetona, tetraidrofurano, e metil etil cetona. Preferivelmente, o solvente orgânico pode ser selecionado de metanol, etanol, acetona, e metil etil cetona.

Como usado aqui, 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 di-sal de bis(tio-hidrazida amida) se precipite da solução. Tipicamente, o anti-solvente orgânico pode ser selecionado de um alcano C5-C10 (por exemplo, pentano, éter de petróleo, hexano, heptano, octano, isooctano, ou similares), cicloalcano C5-C10 (por exemplo, cicloexano, ciclopentano, ou similares), um éster alquílico C3-C10 (por exemplo, acetato de etila, acetato de propila, butirato de metila, ou similares), um éter alquílico C3-C10 (por exemplo, éter metil etílico, éter dietílico, éter metil propílico, ou similares), benzeno, tolueno, e xileno. Mais tipicamente, o anti-solvente orgânico pode ser selecionado de éter dietílico, éter dipropílico (por exemplo, propila como 1-propila ou 2-propila), éter metil propílico, éter etil propílico, éter metil ter-butílico, acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, pentano, hexano, cicloexano, heptano, e éter de petróleo. Em algumas modalidades, o anti-solvente orgânico pode ser um alcano C5-C10 ou cicloalcano C5-C10. Em várias modalidades preferidas, o anti-solvente orgânico pode ser heptano; ou, o anti-solvente orgânico pode ser éter dietílico ou acetato de etila. Em várias modalidades preferidas, o anti-solvente orgânico pode ser éter metil ter-butílico.

Em várias modalidades, 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 mols 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.

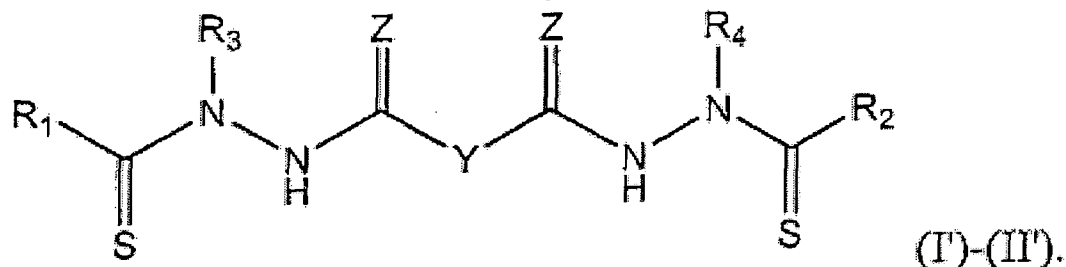
Como usada aqui, uma "solução de bis(tio-hidrazida amida)", quando formada do solvente orgânico, a bis(tio-hidrazida amida) neutra, e a base, pode incluir uma ou mais espécies tais como a bis(tio-hidrazida amida) neutra, o mono-sal de bis(tio-hidrazida amida), o di-sal de bis(tio-hidrazida amida), ou similares.

Em modalidades 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 modalidades 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 di-sais de bis(tio-hidrazida amida) preparados pela presente invenção são os di-sais descritos aqui, que incluem aqueles representados pelas Fórmulas Estruturais (I)-(V). As bis(tio-hidrazida amidas) neutras empregadas no método descrito para preparar os di-sais representados

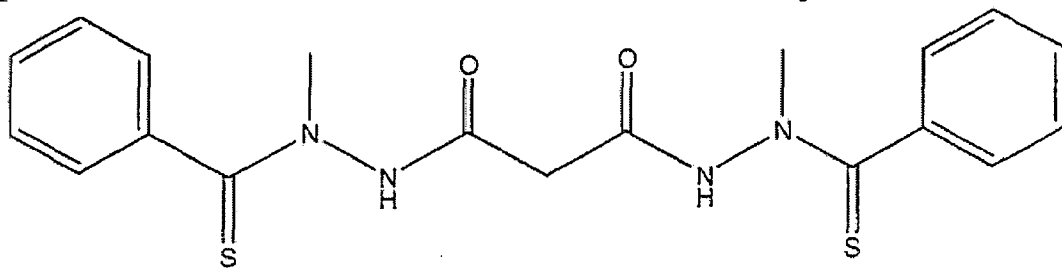
pelas Fórmulas Estruturais (I)-(II) podem ser representados pelas seguintes Fórmulas Estruturais (I')-(II'), onde as variáveis têm os mesmos valores e valores preferidos como nas Fórmulas Estruturais (I)-(II), respectivamente:



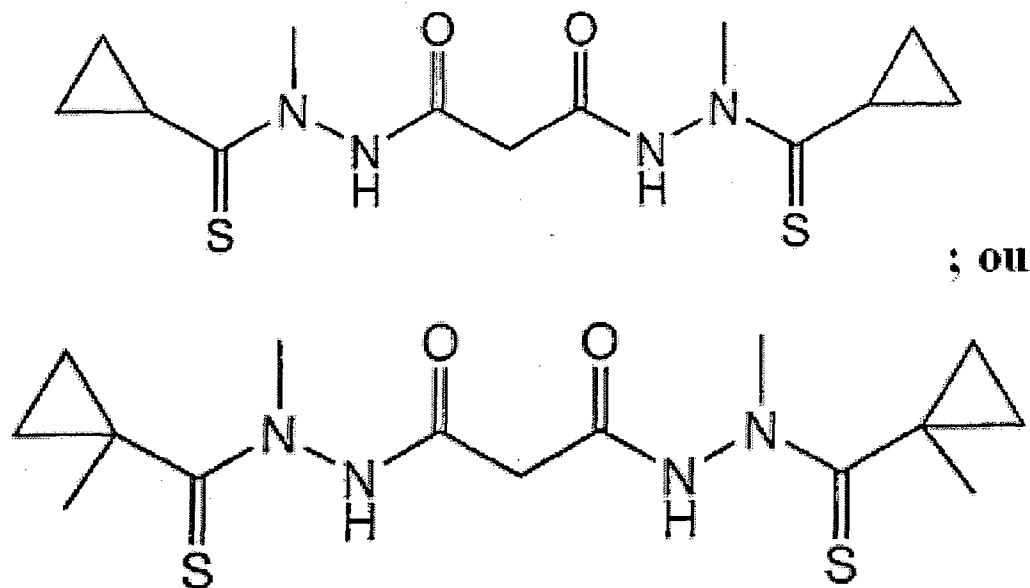
5 Assim, como usada aqui, uma bis(tio-hidrazida amida) neutra tem pelo menos dois hidrogênios (por exemplo, os hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio nas Fórmulas Estruturais (I') e (II')), que podem reagir com as bases descritas aqui para formar um di-sal.

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

Em várias modalidades 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 heptano; a bis(tio-hidrazida amida) neutra pode ser:



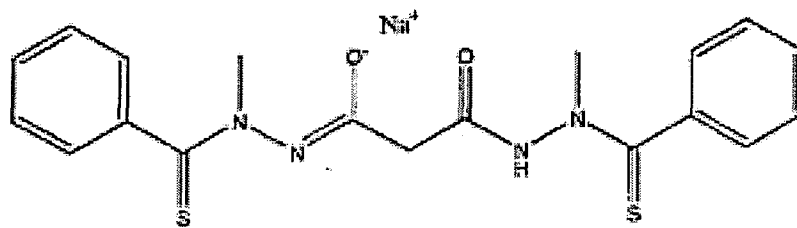
e/ou a bis(tio-hidrazida amida) neutra pode ser:



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

EXEMPLIFICAÇÃO

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

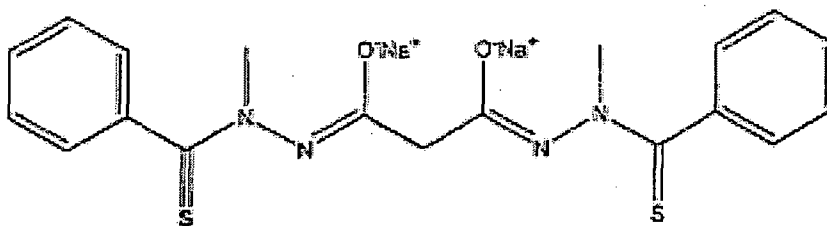


- 10 A uma solução transparente agitada de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (2 g) em THF foi adicionada amida sódica (0,2 g). A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, por 4 horas. O produto precipitado foi coletado por filtração e lavado com THF e éter. Os sólidos resultantes foram secados a vácuo (13,3322

Pa (0,1 mmHg)) por 12 horas. Foi obtido um sólido amarelo claro pesando 1,53 g.

RMN ^1H (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)



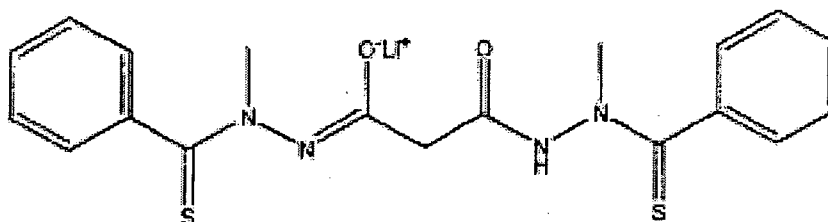
10 Método A: A uma solução agitada transparente de NaOH (0,358 g, 8,95 mmols) em H_2O (10 mL) foi adicionada N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (1,79 g, 4,48 mmols), à temperatura ambiente. A solução resultante foi filtrada, então o filtrado foi resfriado com um banho de gelo seco/ i PrOH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

RMN ^1H (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.

20 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
25 ambiente, a solução resultante foi concentrada e

precipitada com éter para render 1 g de um pó laranja claro, após filtração. Os dados físicos para o precipitado estavam de acordo com aqueles obtidos do Método A.

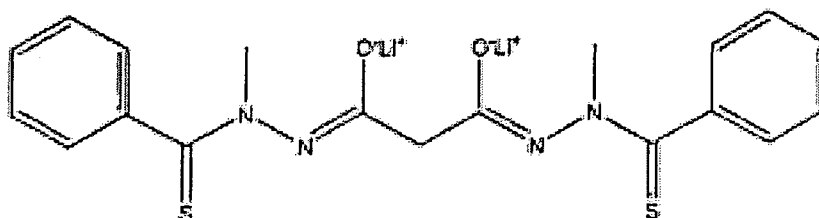
Exemplo 3. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Lítio; Composto (4)



A uma solução de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (8 g, 20 mmols) em THF (90 mL) foi adicionada diisopropilamida de lítio (LDA) (20 mmols, 2M em heptano/THF/etil benzeno) a 0°C, e a mistura foi agitada por 2 horas. O precipitado foi coletado, lavado com EtOAc, e secado para dar um mono-sal de lítio de N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (6,5 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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 exceto pelo fato de que 2 equivalentes de LDA foram usados em vez de um equivalente.

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

Exemplo 5. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-
hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato
5 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.

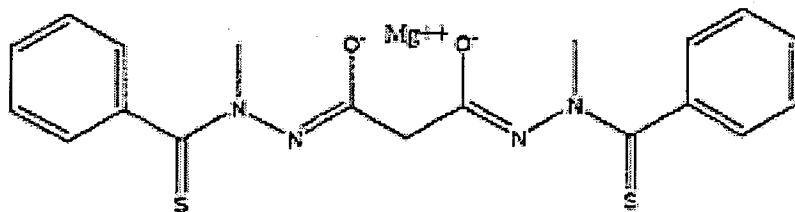
RMN ^1H 4783 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,72-7,33 (m, 10H),
10 3,80-2,63 (m, 13H).

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
15 similar àquele do Exemplo 3 usando-se dois equivalentes de etanolamina em vez de um equivalente de LDA.

RMN ^1H 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
20 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'-
25 Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-

hidrazono)-etanolato de dilítio (1 mmol), e a mistura foi agitada por 3 horas. O precipitado que se formou foi coletado e lavado com água, e então secado para dar o sal de magnésio (2,1 g).

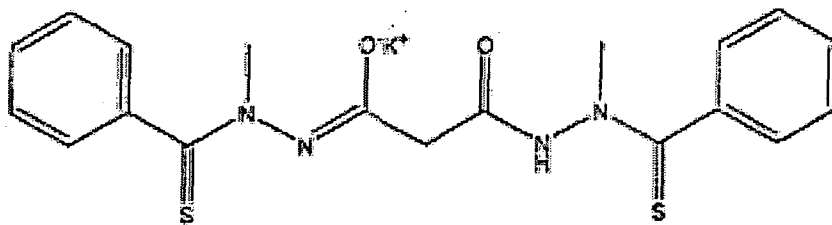
5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,68-7,32 (m, 10H), 3,98-2,49 (m, 8H).

Exemplo 8: 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Cálcio: Composto (9)

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

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

15 Exemplo 9. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Monopotássio: Composto (10)

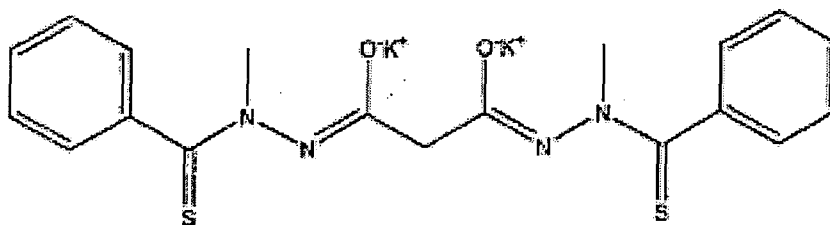


N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada), 5,006 g (12,5 mmols) foi suspensa em 70 mL de etanol absoluto. Nessa suspensão foram adicionados, com 20 agitação, 12,4 mL (1 equivalente) de uma solução 1,008N de hidróxido de potássio em metanol. A solução resultante foi filtrada através de um Acrodisc de vidro (Gelman) e concentrada para cerca de 5 mL. Nessa solução concentrada foram adicionados 5 mL de acetato de etila, 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 secado a vácuo a 50°C, para produzir um sal de monopotássio como sólidos de cor amarela pálida (4,05 g, 70%).

RMN ^1H (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 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 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'-tiobenzoil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato de Dipotássio: Composto (2)



Método A: N-Malonil-bis(N'-tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada, 5,006 g, 12,5 mmols) 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, exceto umas poucas partículas, se dissolveu, e 6 mL de água Milli-Q foram adicionados para render uma solução com alguma finas partículas remanescentes. 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 para 50 mL com água Milli-Q e liofilizada para produzir um composto título como espuma amarela (6,17 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm): 7,34-7,31 (m, 4H),
5 7,11-7,09 (m, 6H), 3,51 (m, 6H), 2,11 (s, 2H). IV (KBr):
1561 cm^{-1} . Análise Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C,
46,13; H 4,07; K, 15,81; N, 11,33; encontrada C, 46,08; H,
4,21; N, K, 16,05; N, 11,32.

Método B: Alternativamente, N-Malonil-bis(N'-
10 tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (micronizada, 5,006 g, 12,5
mmols) 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
15 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 secado a
vácuo a 50°C, para render o sal de dipotássio como um pó
20 (4,3 g, 73%). Os dados de RMN foram idênticos aos obtidos
acima no Método A.

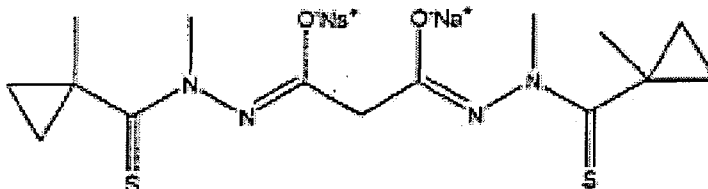
Exemplo 11. 2-(N'-Metil-N'-tiobenzoil-
hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiobenzoil-hidrazono)-etanolato
de Colina: Composto (11)

25 Em uma solução agitada de N-Malonil-bis(N'-
tiobenzoil-N'-metil hidrazida) (2 g, 5 mmols) 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 por 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
 5 secado a vácuo a 50°C para obtenção do sal do título como um pó amarelo pálido (2,14 g, 85%).

RMN ^1H (DMSO- d_6) (uma mistura de tautômeros): 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
 10 (m, 9H), 2,64, 2,32 e 2,06 (singletos, 3H). IV (KBr): 1686s, 1586s, 1482 cm^{-1} .

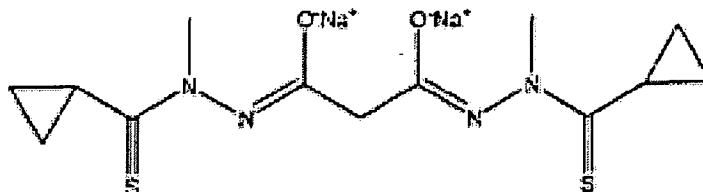
Exemplo 12. 2-(N'-Metil-N'-tio-1-metilciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-metilciclopropil-hidrazono)-etanolato de Dissódio: Composto
 15 (12)



Em uma solução transparente agitada de NaOH (24,7 mg, 0,62 mmol) em H_2O (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
 20 filtrada, o filtrado foi, então, resfriado com um banho de gelo seco/ $^i\text{PrOH}$ seguido de secagem por congelamento para obter o Composto (12) como um sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) 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).

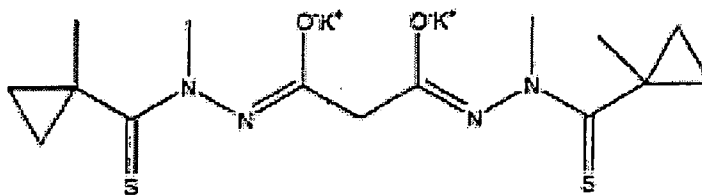
Exemplo 13. 2-(N'-Metil-N'-tiociclopropil-
hidrazinocarbonil)-1-(metil-tiociclopropil-hidrazono)-
etanolato de Dissódio: Composto (13)



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

RMN ¹H (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 14. 2-(N'-Metil-N'-tio-1-
metilciclopropil-hidrazinocarbonil)-1-(metil-tio-1-
 10 metilciclopropil-hidrazono)-etanolato de Dipotássio:
Composto (14)



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

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

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

20 Um composto foi pesado e água foi adicionada ao
 composto de modo que a concentração resultante do composto

era de cerca de 100 mg/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 µL. 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 Diodos, 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 em uma coluna analítica XTerra MS C18, de 4,6 mm de d.i. x 150 mm (Waters Corp., Milford, MA, E.U.A.) 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 na Tabela 1.

Tabela 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 na Tabela 1, os di-sais 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 mono-sais correspondentes. Em particular, os Compostos 1 e 2 mostraram solubilidade em água significante maior que a forma neutra correspondente. De modo similar, os compostos de di-sais, Compostos 1, 2, 5 e 7, mostraram solubilidade em água muito maior que os compostos de mono-sais correspondentes, Compostos 3, 4, 6 e 10.

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

15 A) Procedimento para estudo de farmacocinética em cachorro

Cachorros machos Beagle foram aclimatados por pelo menos uma semana antes do uso, foram alimentados com

ração do laboratório e água a vontade, e foram abrigados em salas com temperatura e umidade controladas. Os compostos foram preparados como uma solução para injeção intravenosa ou uma cápsula para administração oral. Três cachorros foram usados no estudo. Os compostos foram injetados intravenosamente via veia cefálica ou por gavagem oral. A dose foi ajustada com base no peso corporal do animal. Amostras de sangue foram coletadas 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 espectrofotômetro de massas em *tandem* (LC/MS/MS) depois que 50 µL dessas amostras foram extraídas por precipitação de proteína com acetonitrila. 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 de 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 acetonitrila. Cromatografia foi obtida em uma coluna XTerra (Waters, tamanho de partícula: 5 µg; 100 mm x 3,0 mm d.i.) usando-se uma mistura de acetonitrila, água e ácido fórmico. A análise foi realizada em um espectrômetro de massas em *tandem* com interface de spray de íons, turbo, Sciex API 365. Os íons negativos foram medidos usando-se o modo de monitoramento de reação 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 abaixo na Tabela 2. Como pode ser visto na Tabela 2, o composto de di-sal, Composto (1), mostrou uma biodisponibilidade muito maior que a do composto neutro ou mono-sal correspondente, o Composto (3).

Tabela 2. Dados de Biodisponibilidade

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

Exemplo 17. Processo para Preparar Sais de Di-sódio

I. Método Geral

Cerca de 50 mmols 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 coletado por filtração.

O precipitado é adicionado a cerca de 60 ml de acetona e agitado por 2 horas à temperatura ambiente, então coletado por filtração e secado a vácuo, por 1 hora, a cerca de 50°C para render o sal de di-sódio puro do composto.

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

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

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

Análise Elementar Calculada para C₁₉H₂₀N₄NaO₂S₂: 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 Di-sódio

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 resfriada 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 enxágües foram adicionados à mistura. Depois da adição, a mistura foi agitada por 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 Di-sódio de Bis(tio-hidrazida amida)

Um terço da porção da solução amarela de bis(tio-hidrazida amida) de di-sódio foi combinada com 17 mL de éter metil ter-butílico e agitada por 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 ter-butílico, seguido por 5 mL de acetato de etila. O solvente residual foi removido por vácuo para dar 3,51 g (63%) do sal de di-sódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Um contaminante amarelo era visível.

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

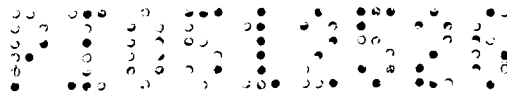
Um terço da porção da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de di-sódio foi combinada com 17 mL de éter metil ter-butílico e agitada por 60 minutos (precipitação ocorreu em menos que 30 minutos). Dezessete mililitros adicionais de éter metil ter-butílico foram adicionados à lama espessa resultante, 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 ter-butílico, seguido de 10 mL de acetato de etila. O solvente residual foi removido por vácuo para dar 4,84 g

(87%) do sal de di-sódio do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Contaminante amarelo não era visível.

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

5 Uma porção de um terço da solução amarela acima de bis(tio-hidrazida amida) de di-sódio foi combinada com 17 mL de éter metil ter-butílico e agitada por 60 minutos (precipitação ocorreu em menos que 30 minutos). Mais 34 mL de éter metil ter-butílico foram adicionados à lama espessa
10 resultante, e foi agitada por 14 horas adicionais. A lama resultante foi filtrada, lavada com 10 mL de uma mistura 1:1 de acetato de etila:éter metil ter-butílico, seguido por 10 mL de acetato de etila. O solvente residual foi
15 do Composto (1) como um sólido amarelo pálido. Contaminante amarelo não era visível.

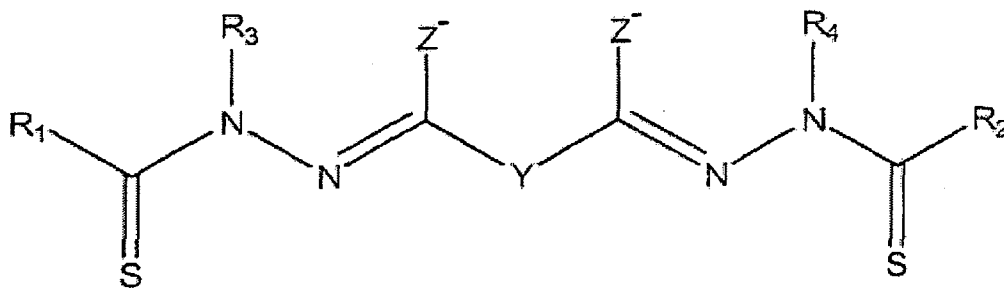
Embora esta invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referência às suas modalidades preferidas os versados na técnica devem ter em mente que
20 várias alterações na forma e detalhes podem ser aqui efetuadas sem se desviar do escopo da invenção englobada pelas reivindicações apensas.



REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula estrutural:

$2 M^+$ or M^{2+}



em que

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

R₁ e R₄ são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila
10 ou um grupo arila substituído; ou R₁ e R₃ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, e/ou R₂ e R₄ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel
15 aromático;

Z é -O ou -S; e

M⁺ é um cátion monovalente farmacologicamente aceitável e M²⁺ é um cátion divalente farmacologicamente aceitável.

20 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na⁺ ou K⁺.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na⁺.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que Z é O, R₁ e R₂ são iguais e R₃ e R₄ são iguais.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que:

Y é uma ligação covalente, grupo -C(R₅R₆)-, - (CH₂H₂)-, trans-(CH=CH)-, cis-(C=CH)- ou -(CC)-; e

R₅ e R₆ são, cada um, independentemente, -H, um alifático ou grupo alifático substituído, ou R₅ é -H e R₆ é um grupo arila substituído ou não substituído, ou, R₅ e R₆, tomados juntos, são um grupo alquilenos C₂-C₆ substituído ou não substituído.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que:

Y é -C(R₅R₆)-;

R₁ e R₂ são, cada um, independentemente, um grupo arila substituído ou não substituído; e

R₃ e R₄ são, cada um, um grupo alifático substituído ou não substituído.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que R₅ é -H e R₆ é -H, ou um alifático ou grupo alifático substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que R₃ e R₄ são, cada um, um grupo alquila e R₆ é -H ou metila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são, cada um, um grupo fenila substituído ou não substituído e R_3 e R_4 são, cada um, metila ou etila.

5 10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o grupo fenila representado por R_1 e o grupo fenila representado por R_2 são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de:

10 $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$,
 $-CN$, $-NCS$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$,
 $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-$
 $NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-$
 $NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
15 $C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$,
 $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-$
 $C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-$
 $C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-$
 $C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$,
20 $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$,
 $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$.
 $-S(O)_2R^a$, em que R^a-R^d são, cada um, independentemente, um
grupo alquila, grupo aromático, grupo heterocíclico não
aromático ou $-N(R^aR^b)$, tomados juntos, formam um grupo
25 heterocíclico não aromático substituído ou não substituído,
em que o grupo alquila, aromático e heterocíclico não
aromático representados por R^a-R^d e o grupo heterocíclico
não aromático representado por $-N(R^aR^b)$ são, cada um,

opcional e independentemente, substituídos com um ou mais grupos representados por $R^{\text{caracterizado}}$,

$R^{\text{caracterizado}}$ é R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NCH(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, ou $-C(=NH)-N(R^+)_2$;

R^+ é $-H$, um grupo alquila C1-C4, um grupo heteroarila monocíclico, um grupo heterocíclico não aromático, ou um grupo fenila opcionalmente substituído com alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, halo, $-CN$, $-NO_2$, amina, alquilamina ou dialquilamina; ou

o grupo $-N(R^+)_2$ é um grupo heterocíclico não aromático, 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.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que os grupos fenila representados por R_1 e R_2 são opcionalmente substituídos com alquila C1-C4, alcóxi C1-C4, haloalquila C1-C4, haloalcóxi C1-C4, fenila, benzila, piridila, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

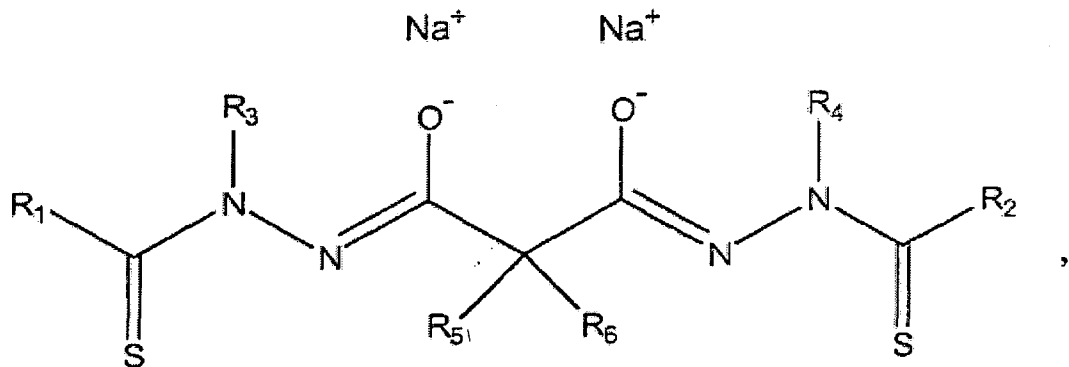
12. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que Y é $-CR_5R_6$; R_1 e R_2 são ambos um grupo alifático substituído ou não substituído; R_5 é $-H$; e R_6 é $-H$ ou um grupo alifático opcionalmente substituído.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos um grupo cicloalquila C3-C8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila.

5 14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila; e R_6 é -H ou metila.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos 10 ciclopropila ou 1-metilciclopropila.

16. Composto **caracterizado** pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

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

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

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

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

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ é metila; R₆ é -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-cinaofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-fluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é etila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é n-propila e R₆ é -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos metila;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ é metila e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos ciclobutila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopentila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos t-butila; R₅ e R₆ são ambos -H;

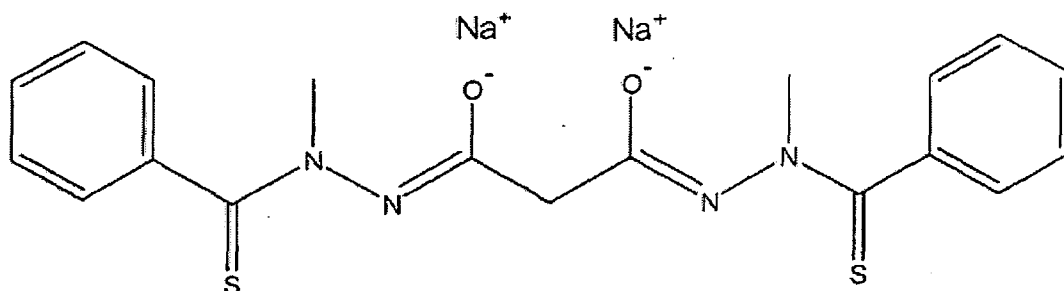
R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos t-butila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

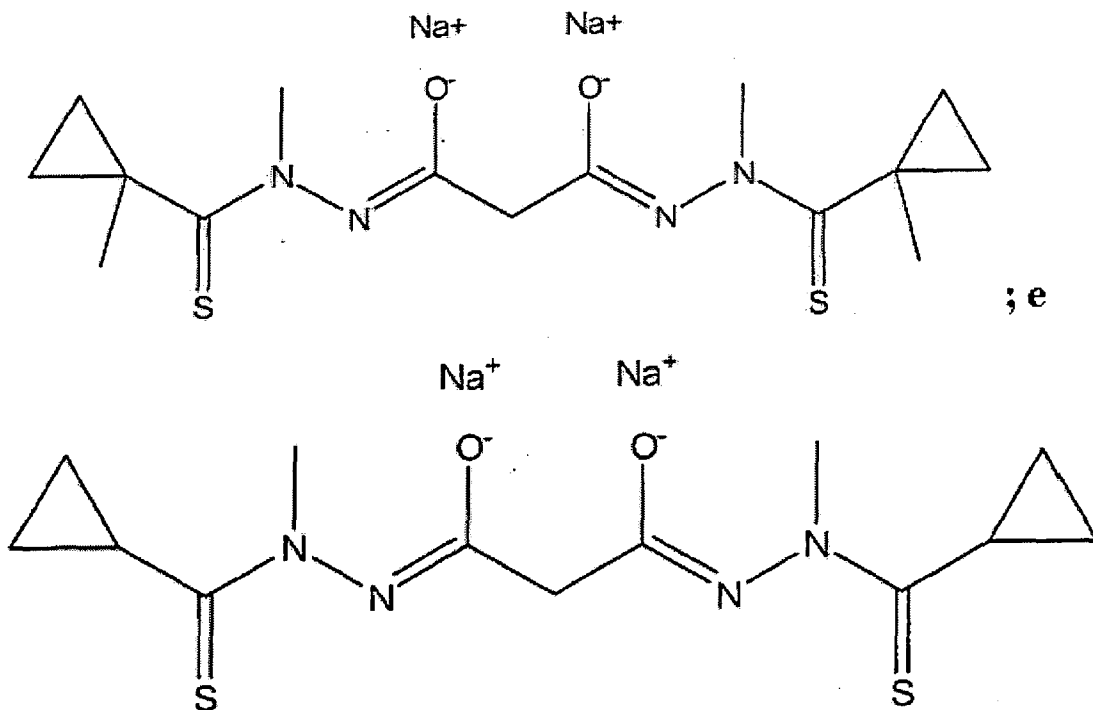
25 R₁ e R₂ são ambos etila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; ou

R₁ e R₂ são ambos n-propila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H.

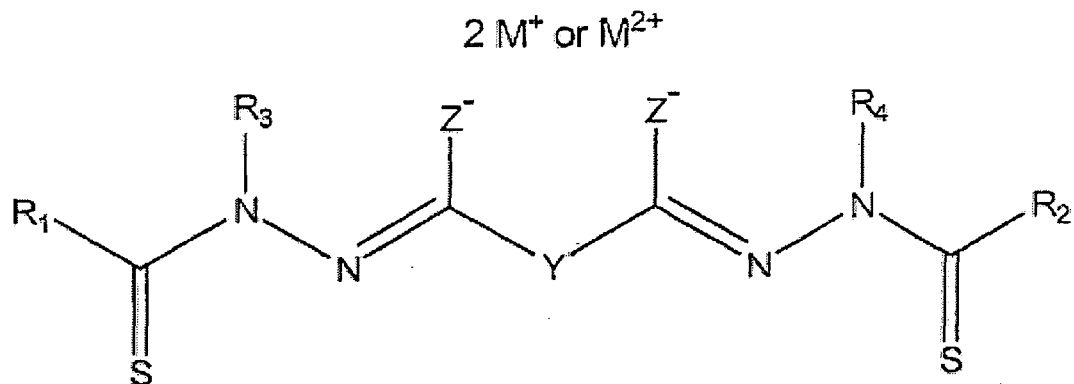
17. Composto **caracterizado** pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula estrutural:



18. Composto **caracterizado** pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula estrutural:



5 19. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

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

5 R_1-R_4 são, independentemente, -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila ou um grupo arila substituído, ou R_1 e R_3 , tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, e/ou R_2 e R_4 tomados juntos com o carbono e átomos
10 de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel aromático;

Z é -O ou -S; e

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

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na^+ ou K^+ .

20 21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na^+ .

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada** pelo fato de que Z é O, R₁ e R₂ são iguais e R₃ e R₄ são iguais.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizada** pelo fato de que:

Y é uma ligação covalente, -C(R₅R₆)-, -(CH₂CH₂)-, trans-(CH=CH)-, cis-(CH=CH)- ou grupo -(CC)-; e

R₅ e R₆ são, cada um, independentemente, -H, um alifático ou grupo alifático substituído, ou R₅ é -H e R₆ é um grupo arila substituído ou não substituído, ou R₅ e R₆, tomados juntos, são um grupo alquilenos substituído ou não substituído.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada** pelo fato de que:

Y é -C(R₅R₆)-;

R₁ e R₂ são, cada um, um grupo arila substituído ou não substituído; e

R₃ e R₃ são, cada um, um grupo alifático substituído ou não substituído.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizada** pelo fato de que R₅ é -H e R₆ é -H, ou um alifático ou grupo alifático substituído.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizada** pelo fato de que R₃ e R₄ são, cada um, um grupo alquila e R₆ é -H ou metila.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que R₁ e R₂ são, cada um, um grupo fenila substituído ou não substituído e R₃ e R₄ são, cada um, metila ou etila.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizada** pelo fato de que o grupo fenila representado por R_1 e o grupo fenila representado por R_2 são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados de:

5

$-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$,
 $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$,
 $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$,
 $NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$,
10 $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $C(=NR^c)-NH_2$,
 $C(=NR^c)-NHR^a$, $C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-$
 NHR^a , $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$,
 $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$,
 $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-$
15 $C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$,
 $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$,
 $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, em que R^a-R^d
são, cada um, independentemente, um grupo alquila, grupo
aromático, grupo heterocíclico não aromático ou $-N(R^aR^b)$,
20 tomados juntos, formam um grupo heterocíclico não aromático
substituído ou não substituído, em que o grupo alquila,
aromático e heterocíclico não aromático representados por
 R^a-R^d e o grupo heterocíclico não aromático representado
por $-N(R^aR^b)$ são, cada um, opcional e independentemente,
25 substituídos com um ou mais grupos representados por
 $R^{\text{caracterizado}}$;

$R^{\text{caracterizado}}$ é R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^+$,
 $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$,
 $-NCH(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$,
-

$C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, ou $-C(=NH)-N(R^+)_2$;

R^+ é $-H$, um grupo alquila C1-C4, um grupo
 5 heteroarila monocíclico, um grupo heterocíclico não aromático, ou um grupo fenila opcionalmente substituído com alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, halo, $-CN$, $-NO_2$, amina, alquilamina ou dialquilamina; ou

$-N(R^+)_2$ é um grupo heterocíclico não aromático,
 10 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.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a
 15 reivindicação 28, **caracterizada** pelo fato de que os grupos fenila representados por R_1 e R_2 são, opcionalmente, substituídos com alquila C1-C4, alcóxi C1-C4, haloalquila C1-C4, haloalcóxi C1-C4, fenila, benzila, piridila, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

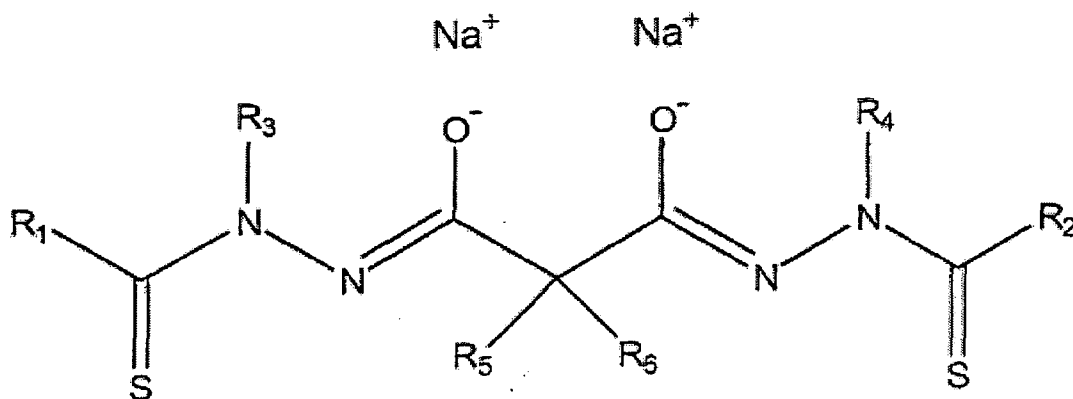
20 30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada** pelo fato de que Y é $-CR_5R_6-$; R_1 e R_2 são ambos um grupo alifático substituído ou não substituído; R_5 é $-H$; e R_6 é $-H$ ou um grupo alifático opcionalmente substituído.

25 31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizada** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos um grupo cicloalquila C3-C8 opcionalmente substituídos com pelo menos um grupo alquila.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizada** pelo fato de que R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila substituído e R_6 é -H ou metila.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos ciclopropila ou 1-metilciclopropila.

34. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

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

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

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

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

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

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila;
R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos
metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos
metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-fluorfenila; R₃ e R₄ são ambos
metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila; R₃ e R₄ são ambos
metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 2-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila; R₃ e R₄ são
ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

10 R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila e R₆ é -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é etila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é n-propila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos metila;

25 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ é metila e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclobutila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos ciclopentila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos t-butila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

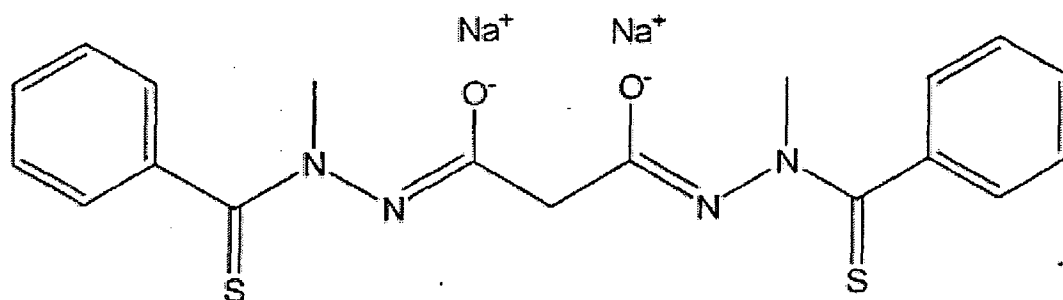
R₁ e R₂ são ambos t-butila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos etila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; ou

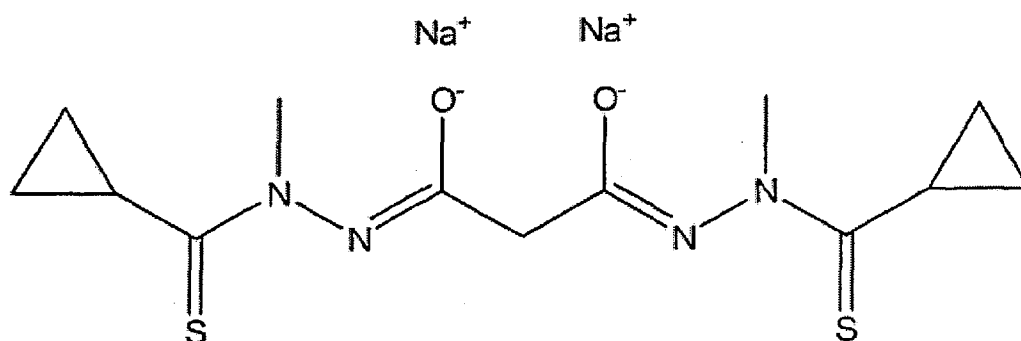
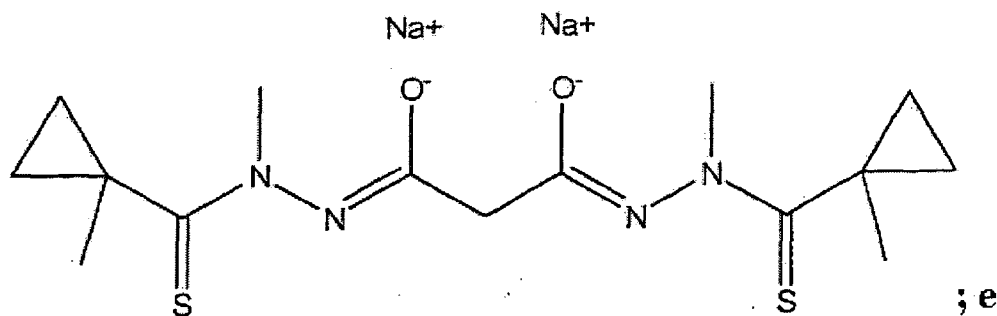
25 R₁ e R₂ são ambos n-propila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H.

35. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo ou diluente

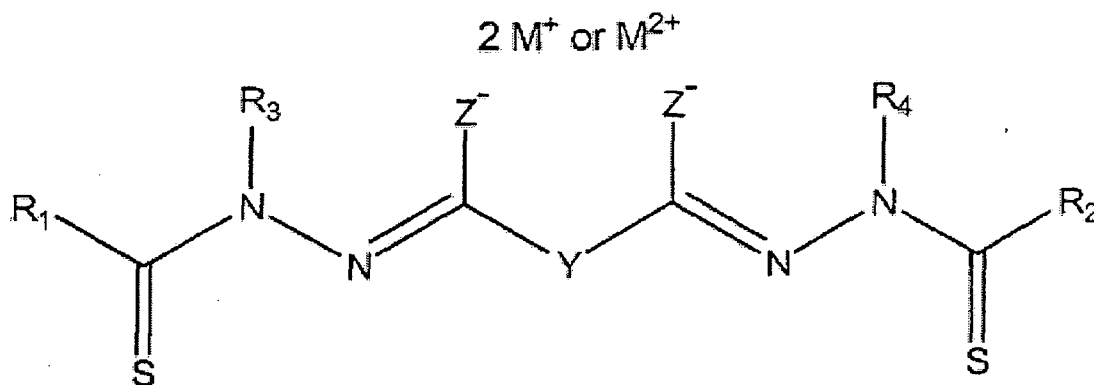
farmaceuticamente aceitável e um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



36. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável e um composto representado por uma fórmula estrutural selecionada de:



37. Método para tratar um paciente com câncer, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

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

5 R_1 - R_4 são, independentemente, -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila ou um grupo arila substituído, ou R_1 e R_1 , tomados juntos com o carbono e átomos de carbono aos quais eles estão ligados, e/ou R_2 e R_4 , tomados juntos com o carbono e
 10 átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel aromático;

Z é -O ou -S; e

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

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na^+ ou K^+ .

20 39. Composto, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que o cátion farmacologicamente aceitável é Na^+ .

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer resistente a multidroga.

41. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de o composto é co-administrado com um agente anticanceroso que estabiliza os microtúbulos.

42. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de o composto é co-administrado com taxol ou com um análogo de taxol.

43. Método, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** pelo fato de que Z é O; R₁ e R₂ são iguais; e R₃ e R₄ são iguais.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado** pelo fato de que:

Y é uma ligação covalente, -C(R₅R₆)-, -(CH₂CH₂)-, trans-(CH=CH)-, cis-(CH=CH)- ou grupo -(CC)-; e

R₅ e R₆ são, cada um, independentemente, -H, um alifático ou grupo alifático substituído, ou R₅ é -H e R₆ é um grupo arila substituído ou não substituído, ou R₅ e R₆, tomados juntos, formam um grupo alquileno substituído ou não substituído.

45. Método, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizado** pelo fato de que:

Y é -C(R₅R₆)-;

R₁ e R₂ são, cada, um grupo arila substituído ou não substituído; e

R₃ e R₄ são, cada, um grupo alifático substituído ou não substituído.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizado** pelo fato de que R_5 é -H e R_6 é -H, ou um alifático ou grupo alifático substituído.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, **caracterizado** pelo fato de que R_3 e R_4 são, cada, um grupo alquila e R_6 é -H ou metila.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são, cada, um grupo fenila substituído ou não substituído e R_3 e R_4 são, cada, metila ou etila.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **caracterizado** pelo fato de que o grupo fenila representado por R_1 e o grupo fenila representado por R_2 são, opcionalmente, substituídos com um ou mais grupos selecionados de:

- R^a , -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NR^cCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), C(=NR^c)-NH₂, C(=NR^c)-NHR^a, C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, em que R^a-R^d são, cada um, independentemente, um grupo alquila, grupo aromático, grupo heterocíclico não aromático ou -N(R^aR^b),

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

$R^{\text{caracterizado}}$ é R^+ , $-OR^+$, $-O(\text{haloalquila})$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NCH(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, ou $-C(=NH)-N(R^+)_2$;

R^+ é $-H$, um grupo alquila C1-C4, um grupo heteroarila monocíclico, um grupo heterocíclico não aromático, ou um grupo fenila opcionalmente substituído com alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, halo, $-CN$, $-NO_2$, amina, alquilamina ou dialquilamina; ou

$-N(R^+)_2$ é um grupo heterocíclico não aromático, 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.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado** pelo fato de que os grupos fenila representados por R_1 e R_2 são opcionalmente substituídos com alquila C1-C4, alcóxi C1-C4, haloalquila C1-C4, haloalcóxi C1-C4, fenila, benzila, piridila, $-OH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ ou $-CN$.

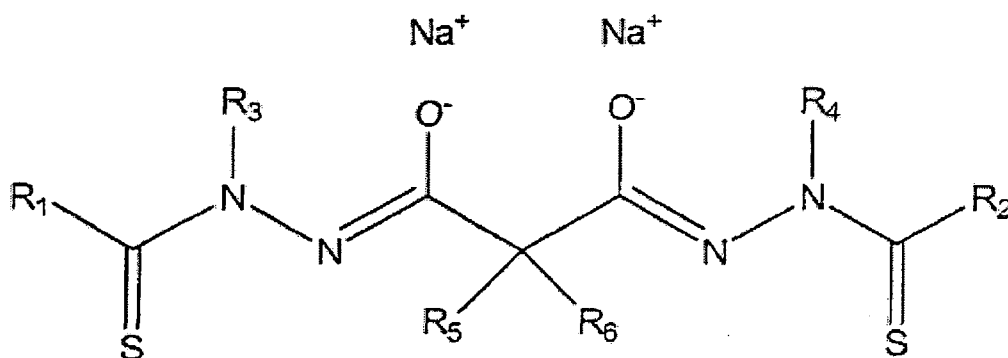
51. Método, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado** pelo fato de que: Y é $-CR_5R_6-$; R_1 e R_2 são ambos um grupo alifático substituído ou não substituído; R_5 é $-H$; e R_6 é $-H$ ou um grupo alifático opcionalmente substituído.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos um grupo cicloalquila C3-C8 opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que R_3 e R_4 são ambos um grupo alquila substituído ou não substituído e R_6 é $-H$ ou metila.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são ambos ciclopropila ou 1-metilciclopropila.

55. Método para tratar um paciente com câncer, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:



em que:

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

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila;
R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 4-metoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

10 R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 3-fluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é etila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é n-propila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos metila;

5 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ é metila, e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos ciclobutila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopentila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

25 R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos t-butila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos t-butila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos etila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; ou

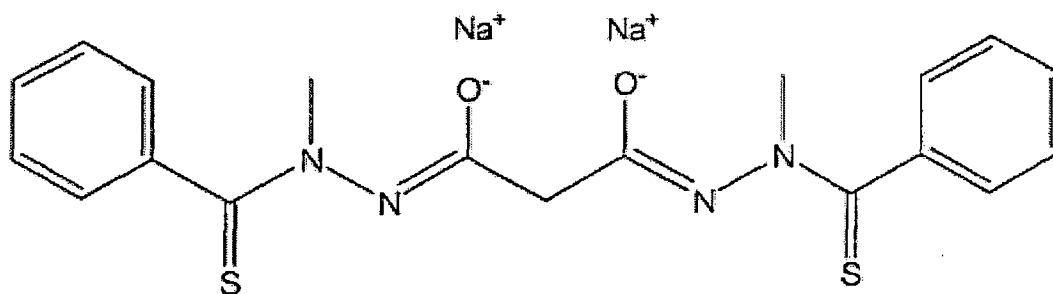
5 R₁ e R₂ são ambos n-propila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer resistente a multidroga.

10 57. Método, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado com um agente anticanceroso que estabiliza microtúbulos.

58. Método, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado
15 com taxol ou com um análogo de taxol.

59. Método para tratar um paciente com câncer, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela seguinte fórmula estrutural:

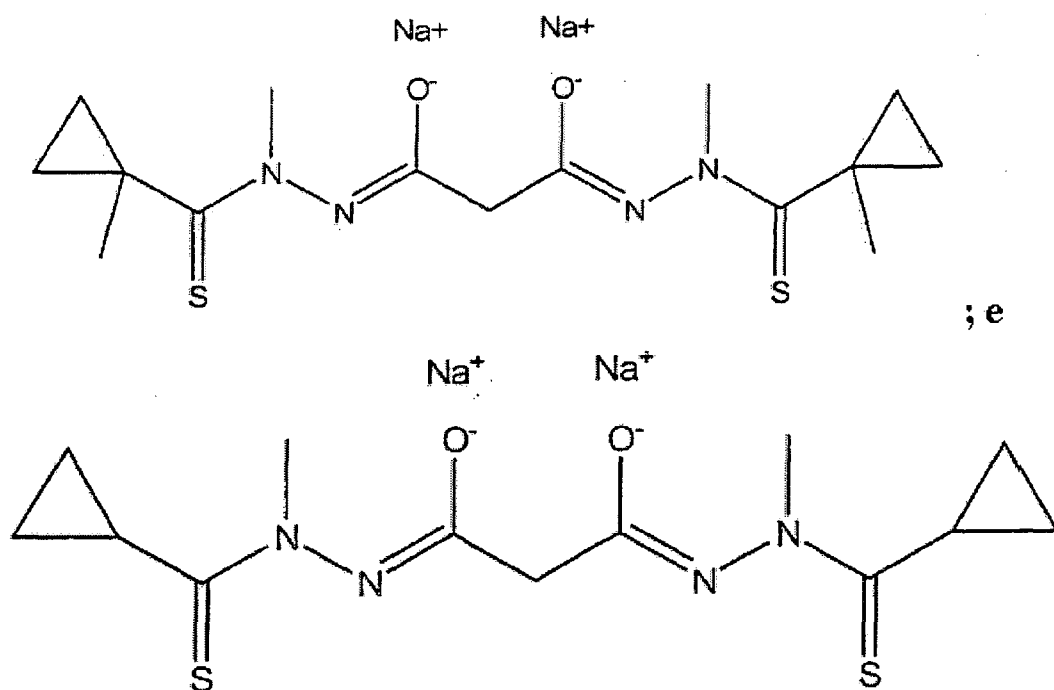


20 60. Método, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer resistente à multidroga.

61. Método, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado com um agente anticanceroso que estabiliza microtúbulos.

62. Método, de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado com taxol ou um análogo de taxol.

63. Método para tratar um paciente com câncer, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto representado pela fórmula estrutural selecionada de:



64. Método, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é um câncer resistente a multidroga.

65. Método, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado com um agente anticanceroso que estabiliza microtúbulos.

66. Método, de acordo com a reivindicação 63, **caracterizado** pelo fato de que o composto é co-administrado com taxol ou um análogo de taxol.

67. Método para preparar um di-sal de bis(tio-hidrazida amida), **caracterizado** pelo fato de que compreende 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

10 combinar a solução e anti-solvente orgânico, precipitando, assim, um di-sal da bis(tio-hidrazida amida) da solução de bis(tio-hidrazida amida).

68. Método, de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos cerca de dois equivalentes molares da base são empregados para cada equivalente molar da bis(tio-hidrazida amida) neutra.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é miscível em água.

20 70. Método, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de um álcool alifático C1-C4, uma cetona alifática C1-C4, um éter alifático C2-C4, um éter cicloalifático C2-C4, dioxano dimetil formamida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, um glicol, um éter alquil glicólico, dioxano, e acetonitrila.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-

butanol, álcool ter-butílico, acetona, tetraidrofurano, e metil etil cetona.

72. Método, de acordo com a reivindicação 70, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de metanol, etanol, e acetona.

73. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que a base é uma amina; um hidróxido de amônio; um hidróxido de metal alcalino, alcóxido C1-C6 de metal alcalino, ou uma amida de metal alcalino.

74. Método, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado** pelo fato de que 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.

75. Método, de acordo com a reivindicação 74, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidróxido de sódio, metóxido de sódio, ou etóxido de sódio.

76. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidreto de metal alcalino, um alquil metal alcalino, ou um aril metal alcalino.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butil lítio, butil potássio, fenil lítio, fenil sódio, ou fenil potássio.

78. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente orgânico é selecionado de alcano C5-C10, cicloalcano C5-C10, um éster

alquílico C3-C10, um éter alquílico C3-C10, benzeno, tolueno, e xileno.

79. Método, de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente orgânico é selecionado de éter dietílico, éter dipropílico, éter metil propílico, éter etil propílico, acetato de metila, acetato de etila, acetato de propila, pentano, hexano, cicloexano, heptano, e éter de petróleo.

80. Método, de acordo com a reivindicação 79, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente orgânico é um alcano C5-C10 ou cicloalcano C5-C10.

81. Método, de acordo com a reivindicação 68, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é substancialmente insolúvel no solvente orgânico.

82. Método, de acordo com a reivindicação 81, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida)amida neutra é primeiramente 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).

83. Método, de acordo com a reivindicação 81, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 0,25 e cerca de 2,5 moles da bis(tio-hidrazida amida) neutra são combinadas por cada litro de solvente orgânico.

84. Método, de acordo com a reivindicação 83, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 0,75 e cerca de 1,5 mol da bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinada por cada litro de solvente orgânico.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 2 e cerca de 5 equivalentes molares da base são empregados.

86. Método, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 2,0 e cerca de 2,5 equivalentes molares da base são empregados.

87. Método, de acordo com a reivindicação 85, **caracterizado** pelo fato de que cerca de 1 mol da bis(tiohidrazida amida) neutra é combinada por cada litro do solvente orgânico.

88. Método, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é etanol.

89. Método, de acordo com a reivindicação 88, **caracterizado** pelo fato de que a base é cerca de 2 molares a cerca de 5 molares de hidróxido de sódio aquoso.

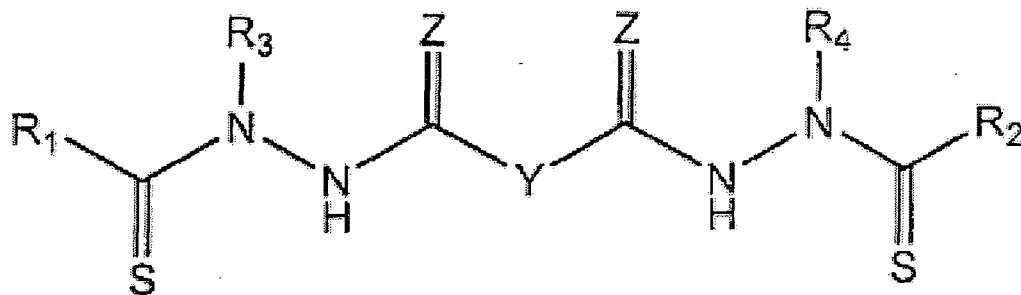
90. Método, de acordo com a reivindicação 89, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente orgânico é éter dietílico ou acetato de etila.

91. Método, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é acetona.

92. Método, de acordo com a reivindicação 91, **caracterizado** pelo fato de que a base é cerca de 2 molares a cerca de 5 molares de etóxido de sódio etanólico.

93. Método, de acordo com a reivindicação 92, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente é heptano.

94. Método, de acordo com a reivindicação 67, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte Fórmula Estrutural:



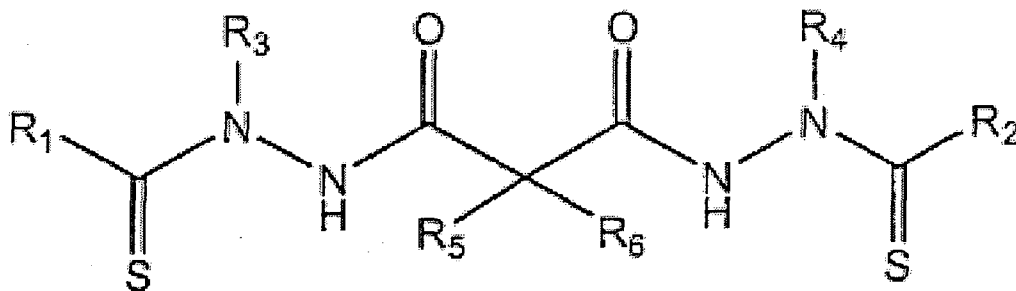
em que:

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

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

15 Z é O ou S.

95. Método, de acordo com a reivindicação 94, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte Fórmula Estrutural:



em que:

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila;
5 R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-metoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos etila;
R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

20 R₁ e R₂ são ambos 3-cianofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-fluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 4-clorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 3-metoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,3-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-difluorfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 2,5-diclorofenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetilfenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos fenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2,5-dimetoxifenila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

20 R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila; R₆ é -H;

25 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é metila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é etila e R₆ é -H;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ é n-propila e R₆ é -H;

5 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos metila;

R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

10 R₁ e R₂ são ambos 1-metilciclopropila; R₃ é metila, e R₄ é etila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-metilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos 2-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

15 R₁ e R₂ são ambos 1-fenilciclopropila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos ciclobutila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

20 R₁ e R₂ são ambos ciclopentila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos cicloexila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

25 R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos t-butila; R₅ e R₆ são ambos -H;

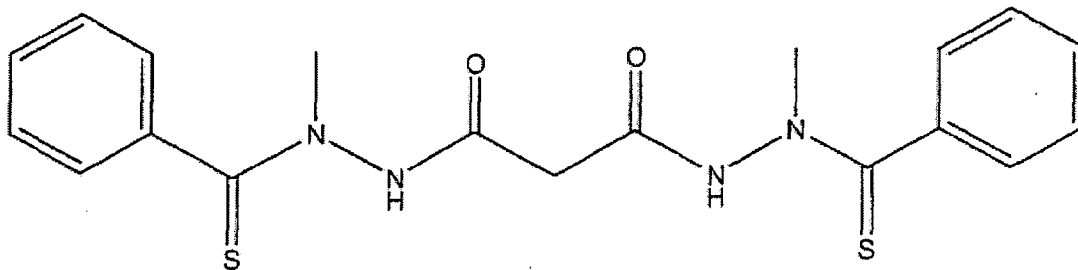
R₁ e R₂ são ambos metila; R₃ e R₄ são ambos fenila; R₅ e R₆ são ambos -H;

R₁ e R₂ são ambos t-butila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H;

5 R₁ e R₂ são ambos etila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H; ou

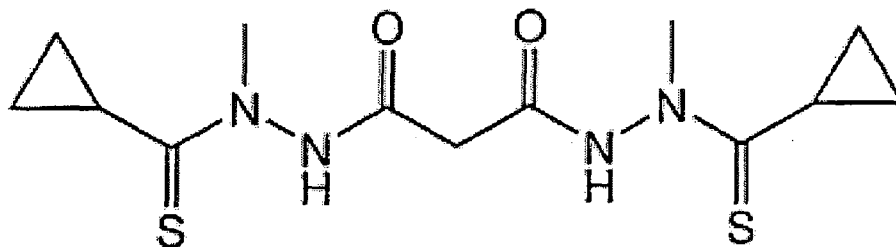
R₁ e R₂ são ambos n-propila; R₃ e R₄ são ambos metila; R₅ e R₆ são ambos -H.

10 96. Método, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:

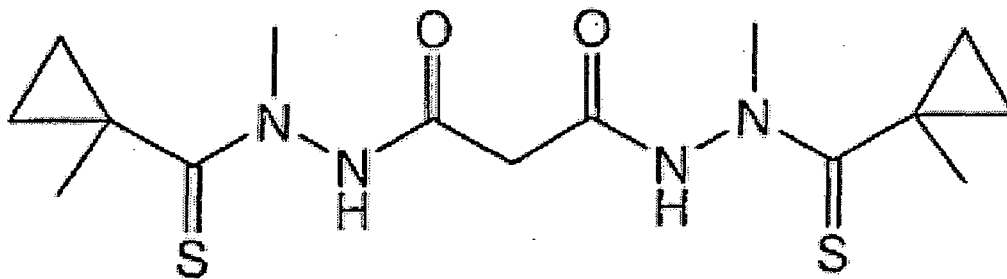


97. Método, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** pelo fato de que e bis(tio-hidrazida amida)

15 é:



; ou



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

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

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

combinar a solução e um anti-solvente orgânico selecionado de pentano, hexano, cicloexano, heptano, éter de petróleo, acetato de etila, e éter dietílico para precipitar o di-sal da bis(tio-hidrazida amida) da solução de bis(tio-hidrazida amida).
15

99. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é acetona.

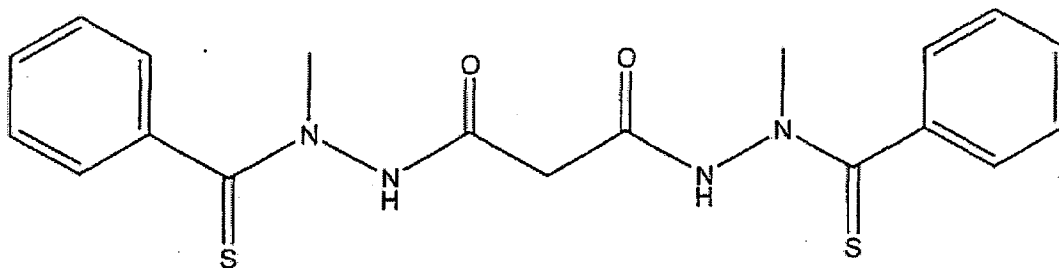
20 100. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que a base é etóxido de sódio etanólico.

101. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é etanol.

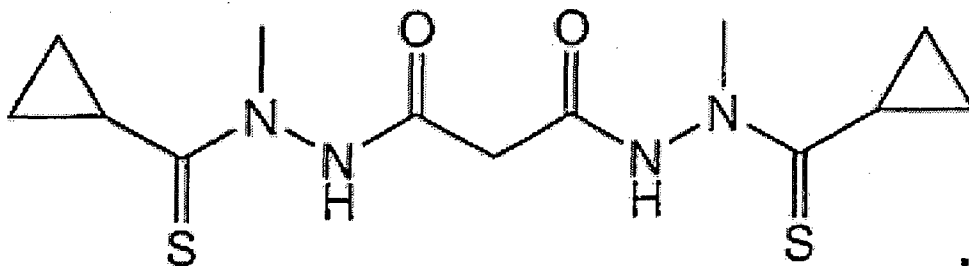
102. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidróxido de sódio aquoso.

103. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que o anti-solvente é heptano.

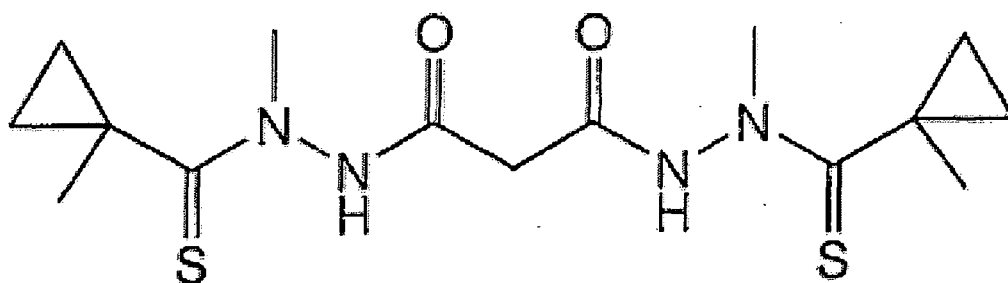
104. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



105. Método, de acordo com a reivindicação 98, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é:



; ou



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

combinar uma bis(tio-hidrazida amida) neutra, um
5 solvente orgânico e uma base para formar uma solução de bis(tio-hidrazida amida); e

separar um di-sal da bis(tio-hidrazida amida) da solução de bis(tio-hidrazida amida).

107. Método, de acordo com a reivindicação 106,
10 **caracterizado** pelo fato de que pelo menos cerca de dois equivalentes molares da base são empregados para cada equivalente molar da bis(tio-hidrazida amida) neutra.

108. Método, de acordo com a reivindicação 107,
15 **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de um álcool alifático C1-C4, uma cetona alifática C1-C4, um éter alifático C2-C4, um éter cicloalifático C2-C4, dioxano dimetil formamida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, um glicol, um éter alquil glicólico, e acetonitrila.

20 109. Método, de acordo com a reivindicação 108, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado de metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-

butanol, álcool ter-butílico, acetona, tetraidrofurano, e metil etil cetona.

110. Método, de acordo com a reivindicação 109, **caracterizado** pelo fato de que a base é uma amina; um
5 hidróxido de amônio; um hidróxido de metal alcalino, um alcóxido C1-C6 de metal alcalino, ou uma amida de metal alcalino.

111. Método, de acordo com a reivindicação 110, **caracterizado** pelo fato de que a base é um hidróxido de
10 sódio, hidróxido de potássio, alcóxido C1-C6 de sódio, alcóxido C1-C6 de potássio, amida de sódio, ou amida de potássio.

112. Método, de acordo com a reivindicação 107, **caracterizado** pelo fato de que a base é um hidreto de metal
15 alcalino, um alquil metal alcalino, ou um aril metal alcalino.

113. Método, de acordo com a reivindicação 112, **caracterizado** pelo fato de que a base é hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butil lítio, butil
20 sódio, butil potássio, fenil lítio, fenil sódio, ou fenil potássio.

114. Método, de acordo com a reivindicação 107, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é substancialmente insolúvel no solvente orgânico.

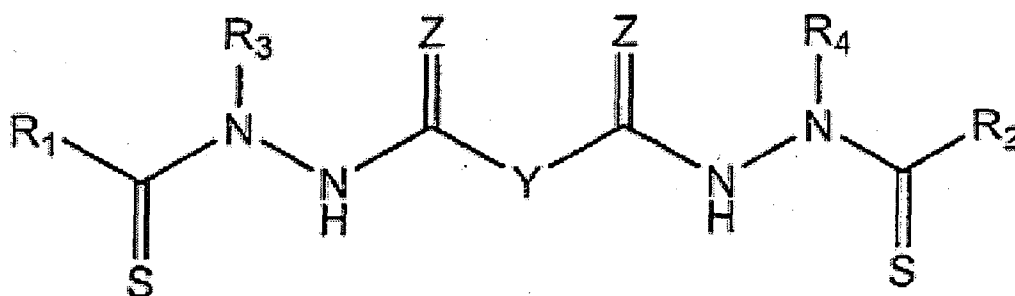
25 115. Método, de acordo com a reivindicação 114, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é primeiramente combinada com o solvente orgânico para formar uma mistura, e a base é adicionada à mistura para formar a solução de bis(tio-hidrazida amida).

116. Método, de acordo com a reivindicação 114, **caracterizado** pelo fato de que entre cerca de 0,25 e cerca de 2,5 mols da bis(tio-hidrazida amida) neutra são combinadas por cada litro de solvente orgânico.

5 117. Método, de acordo com a reivindicação 116, **caracterizado** pelo fato de que são empregados entre cerca de 2 e cerca de 5 equivalentes molares da base.

118. Método, de acordo com a reivindicação 116, **caracterizado** pelo fato de que cerca de 1 mol da bis(tio-hidrazida amida) neutra é combinada por cada litro do
10 solvente orgânico.

119. Método, de acordo com a reivindicação 106, **caracterizado** pelo fato de que a bis(tio-hidrazida amida) neutra é representada pela seguinte Fórmula Estrutural:



15 em que:

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

R₁-R₄ são, independentemente, -H, um grupo alifático opcionalmente substituído, um grupo arila
20 opcionalmente substituído, ou R₁ e R₃ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados e/ou R₂ e R₄ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um anel

heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel
aromático; e

Z é O ou S.

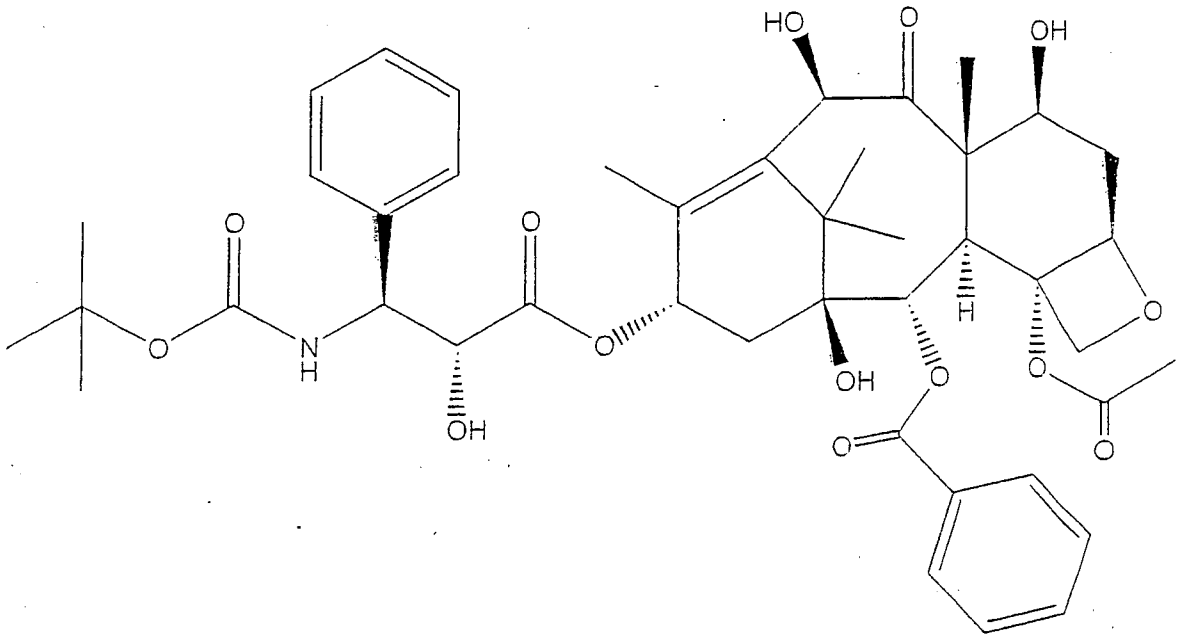


Fig. 2

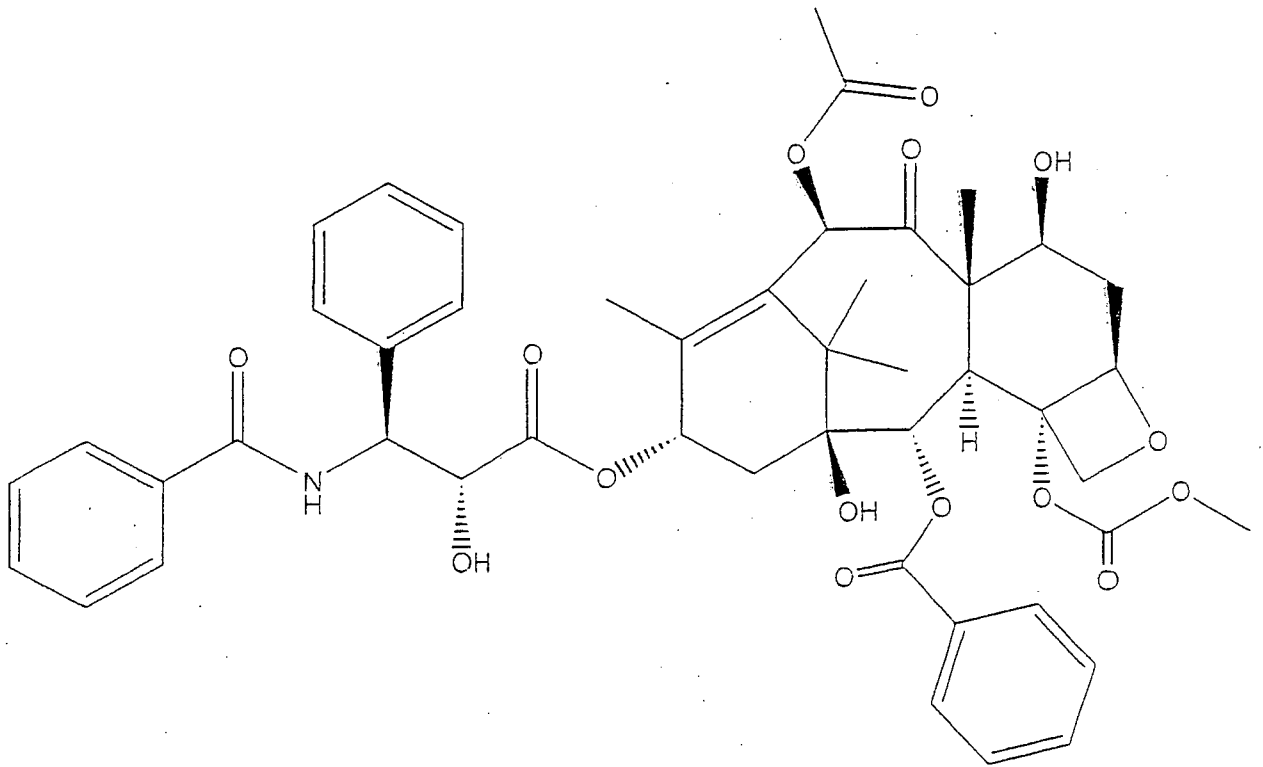


Fig. 3

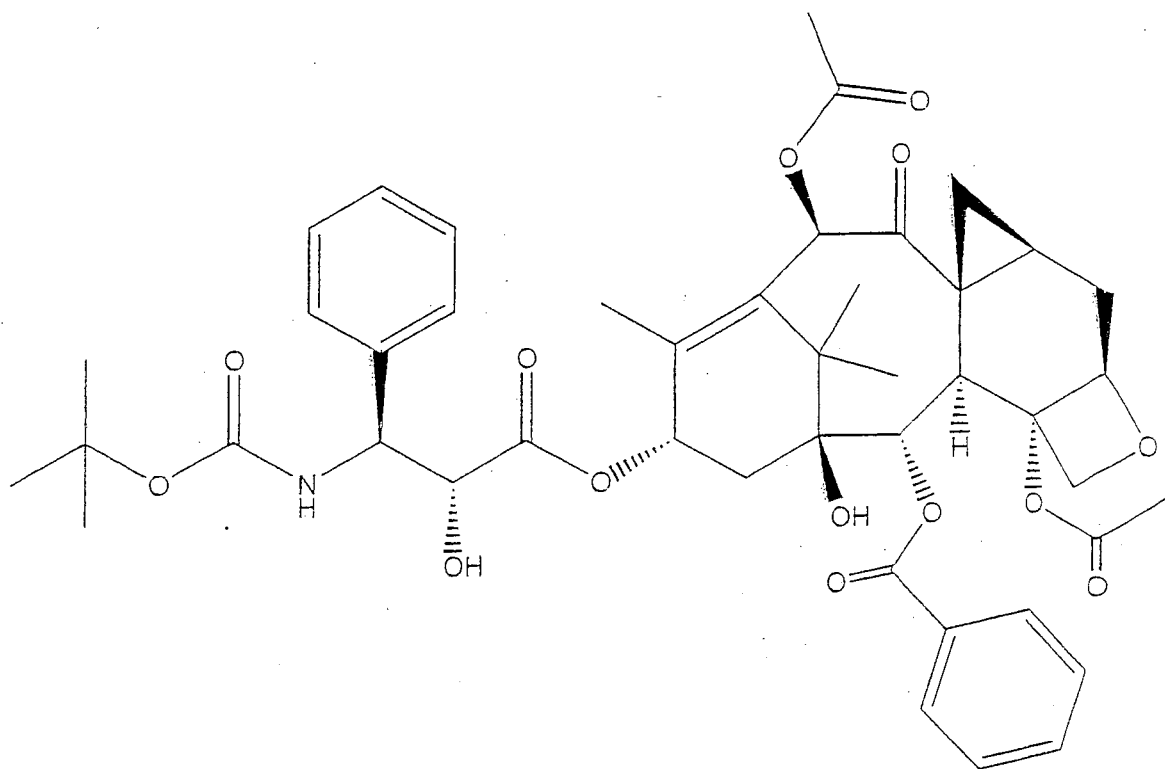


Fig. 4

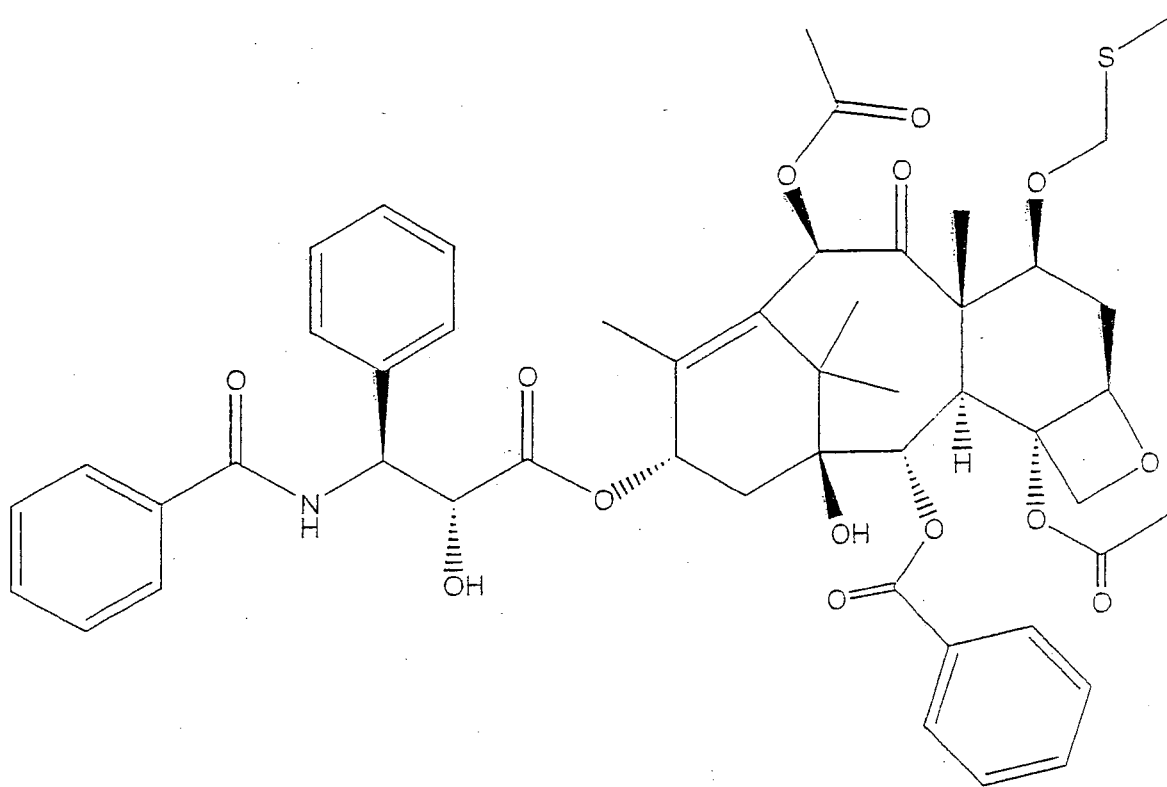


Fig. 5

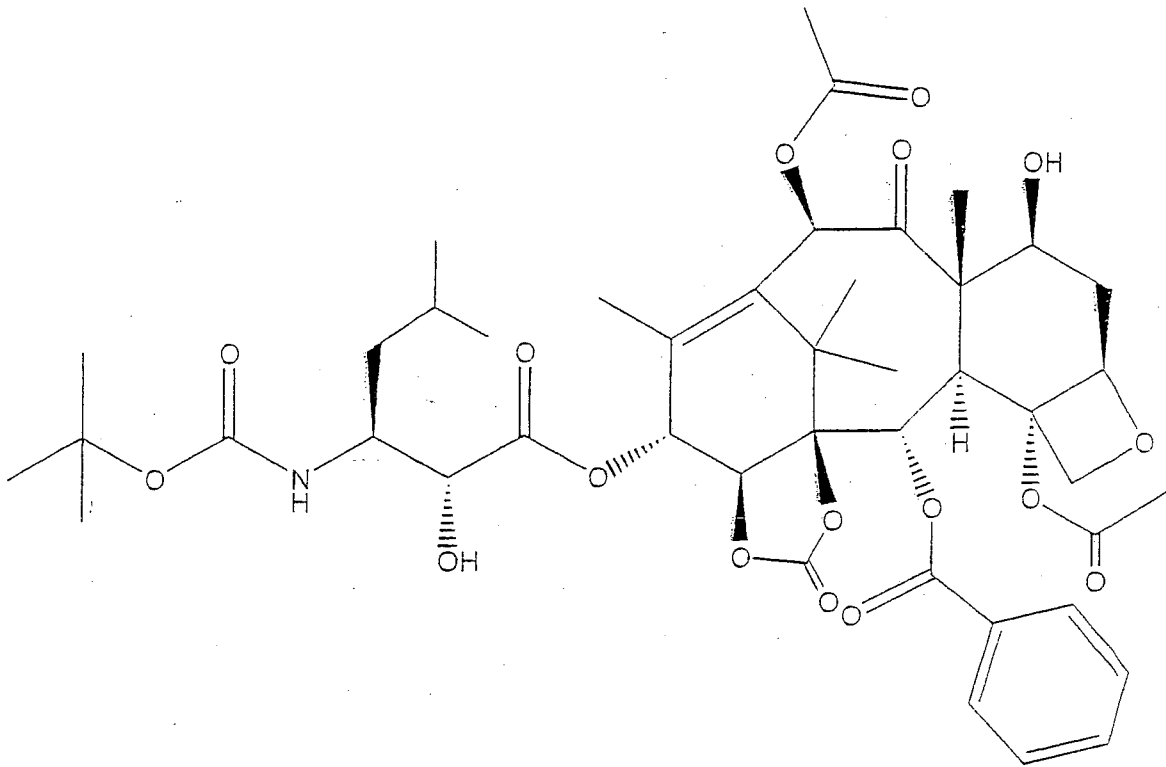


Fig. 6

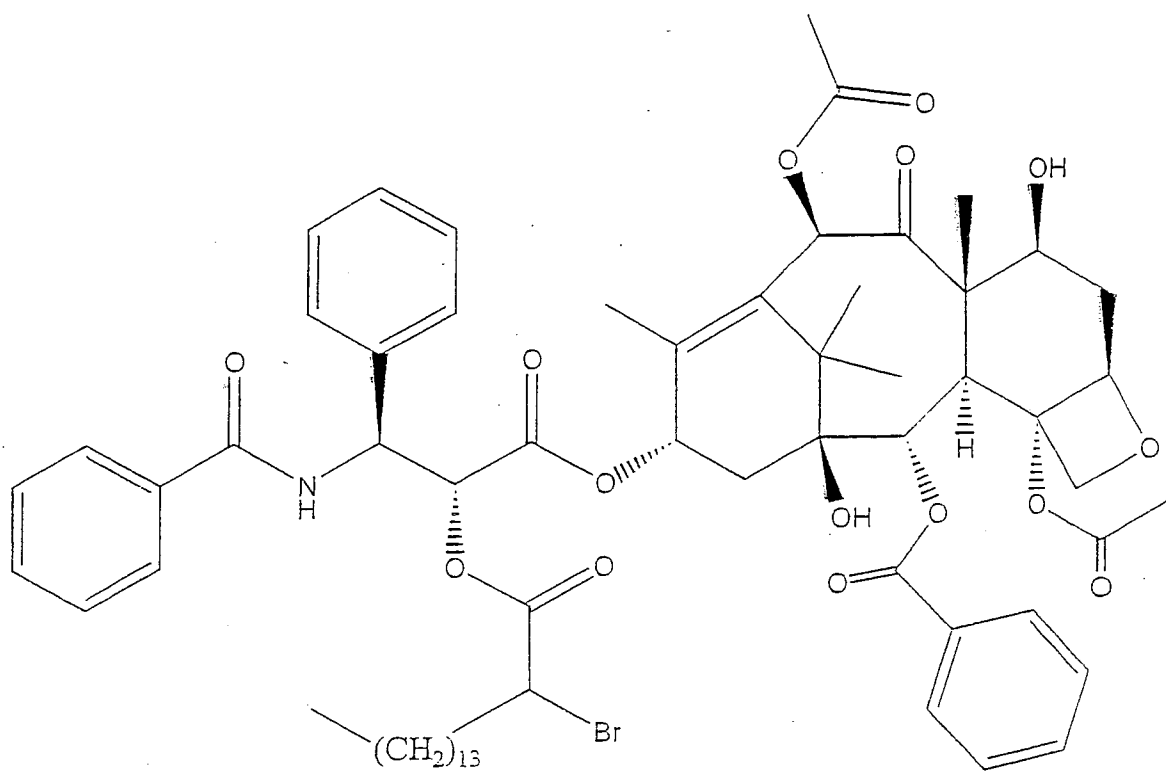


Fig. 7

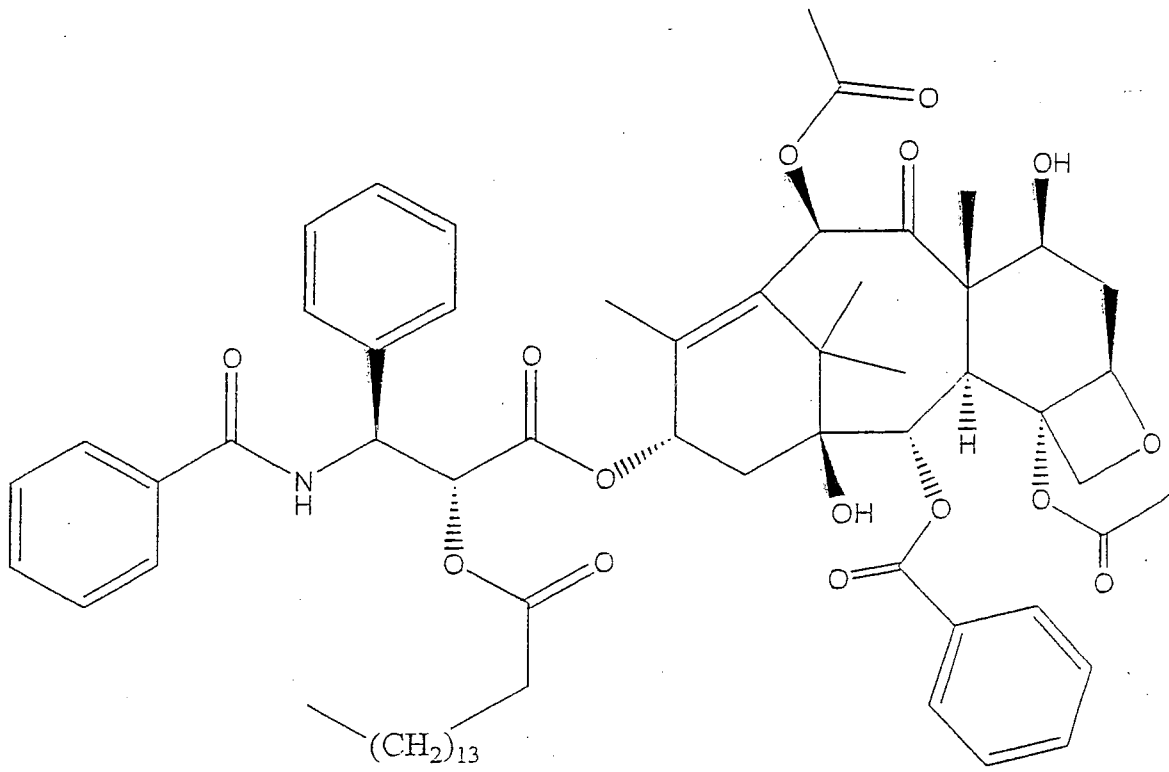


Fig. 8

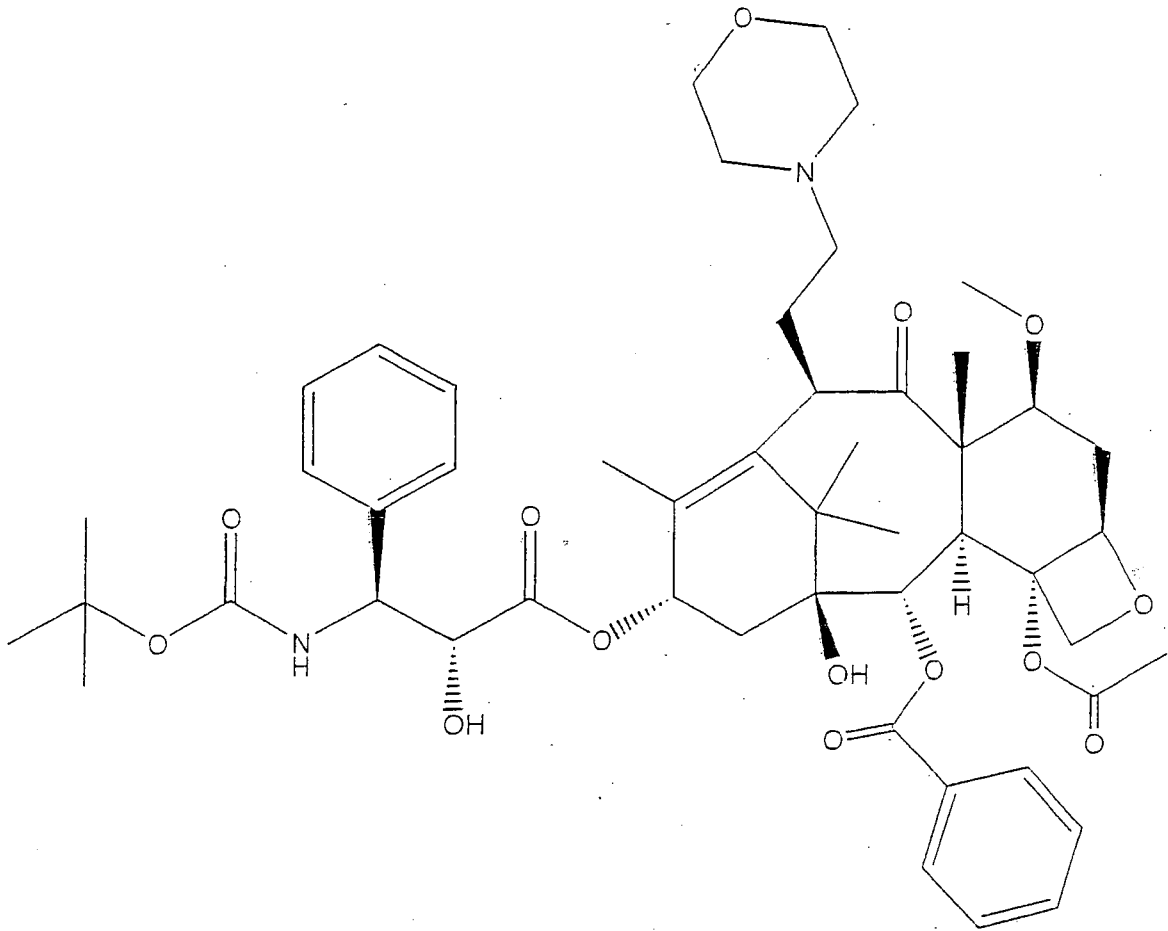


Fig. 9

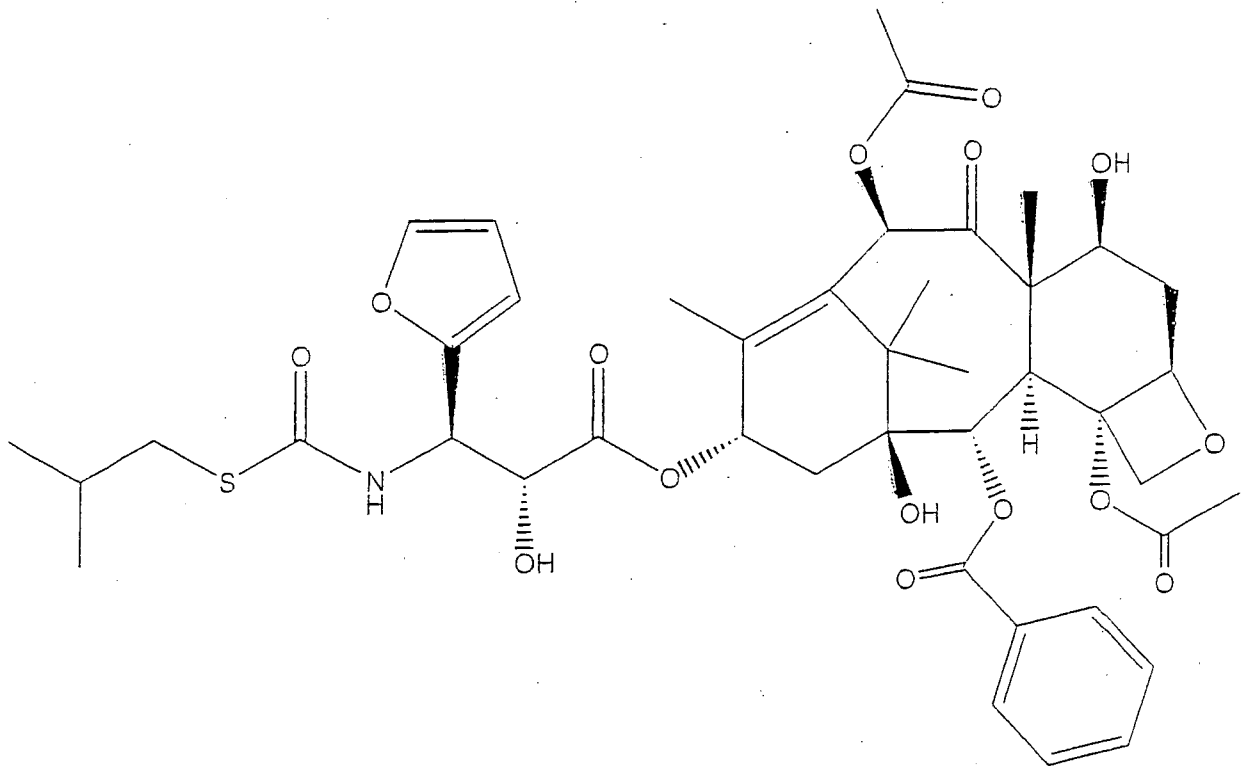


Fig. 10

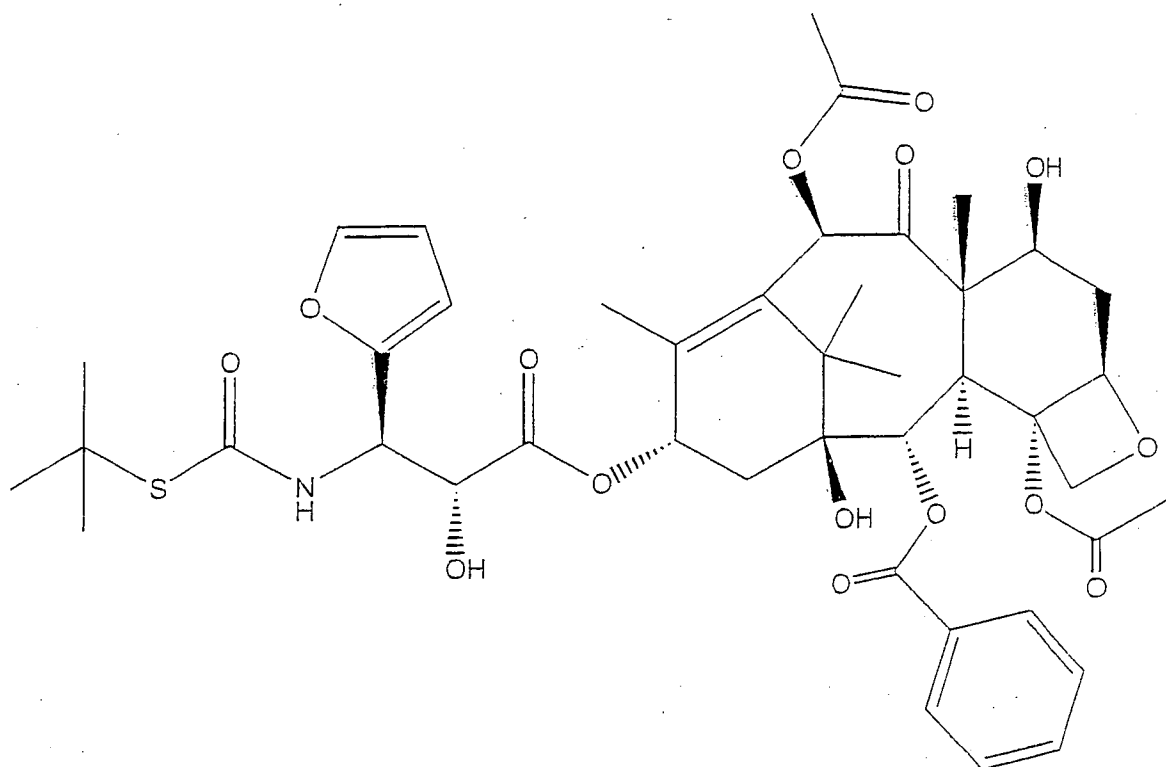


Fig. 11

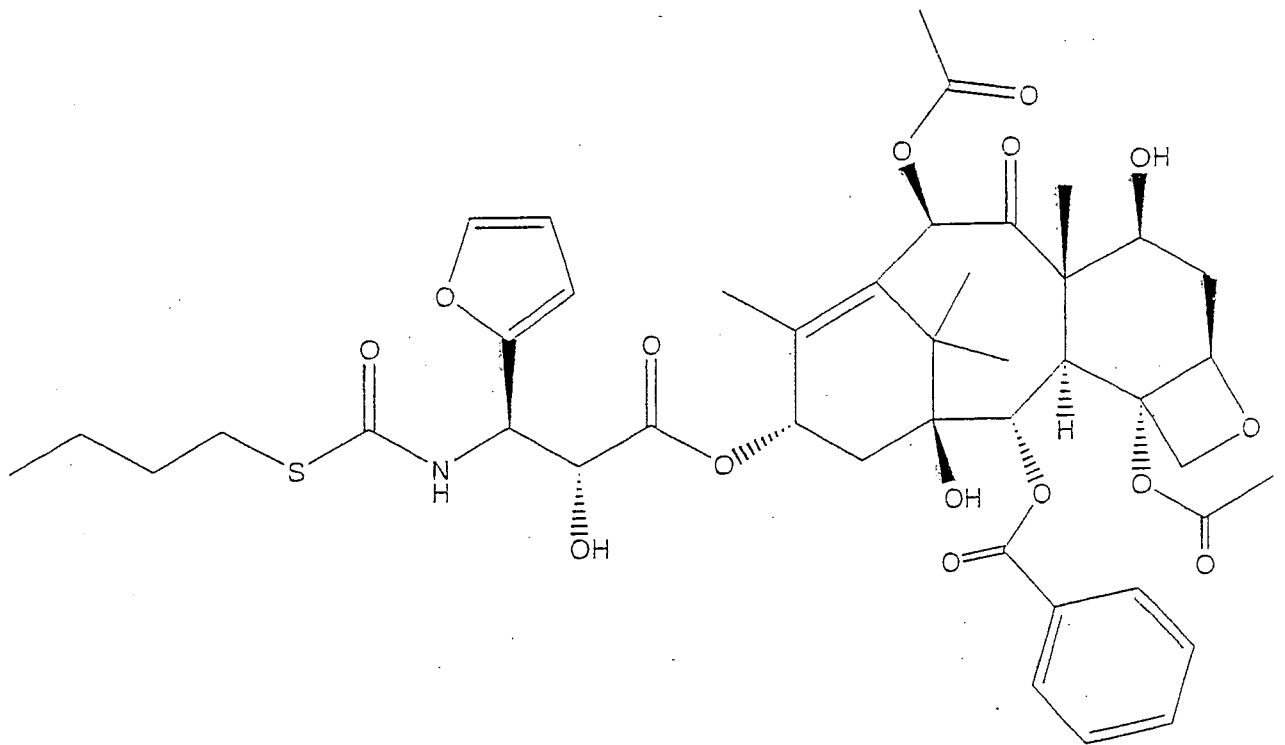


Fig. 12

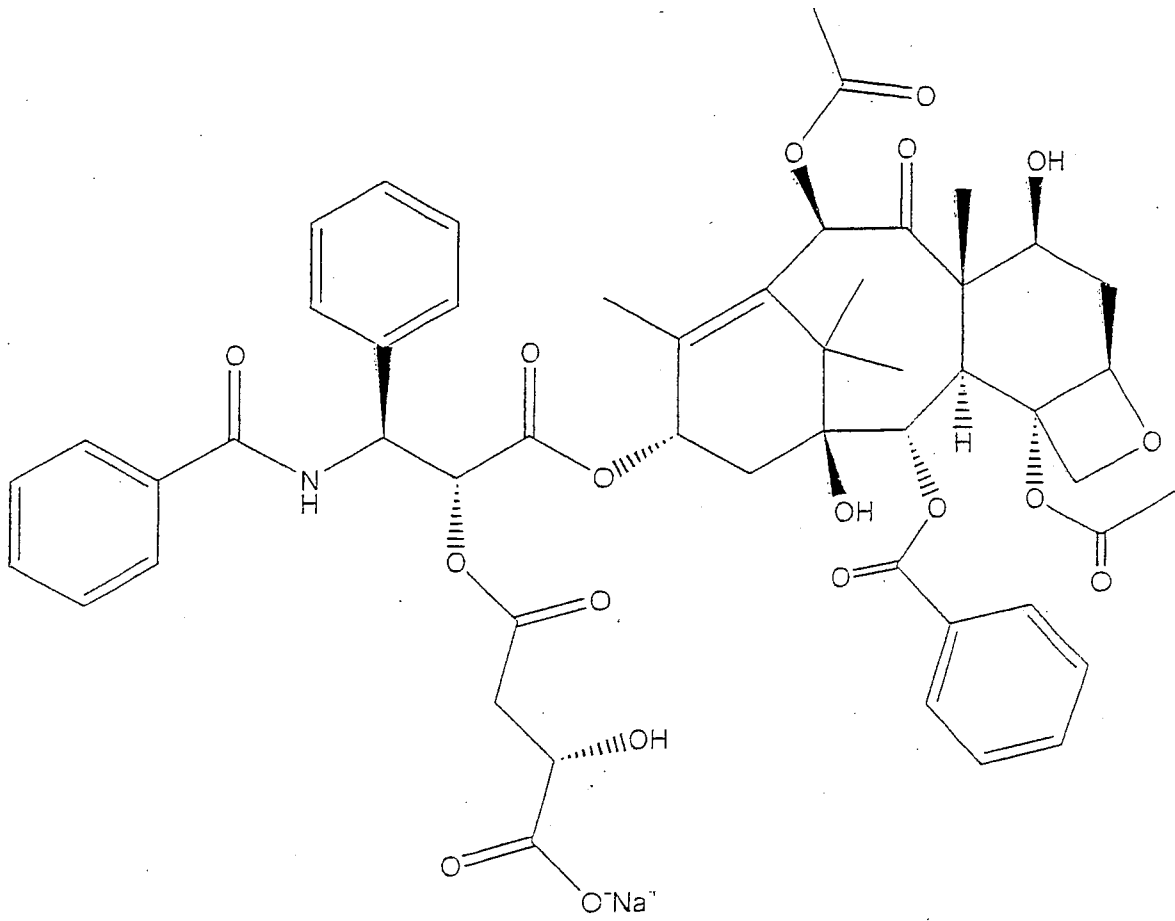


Fig. 13

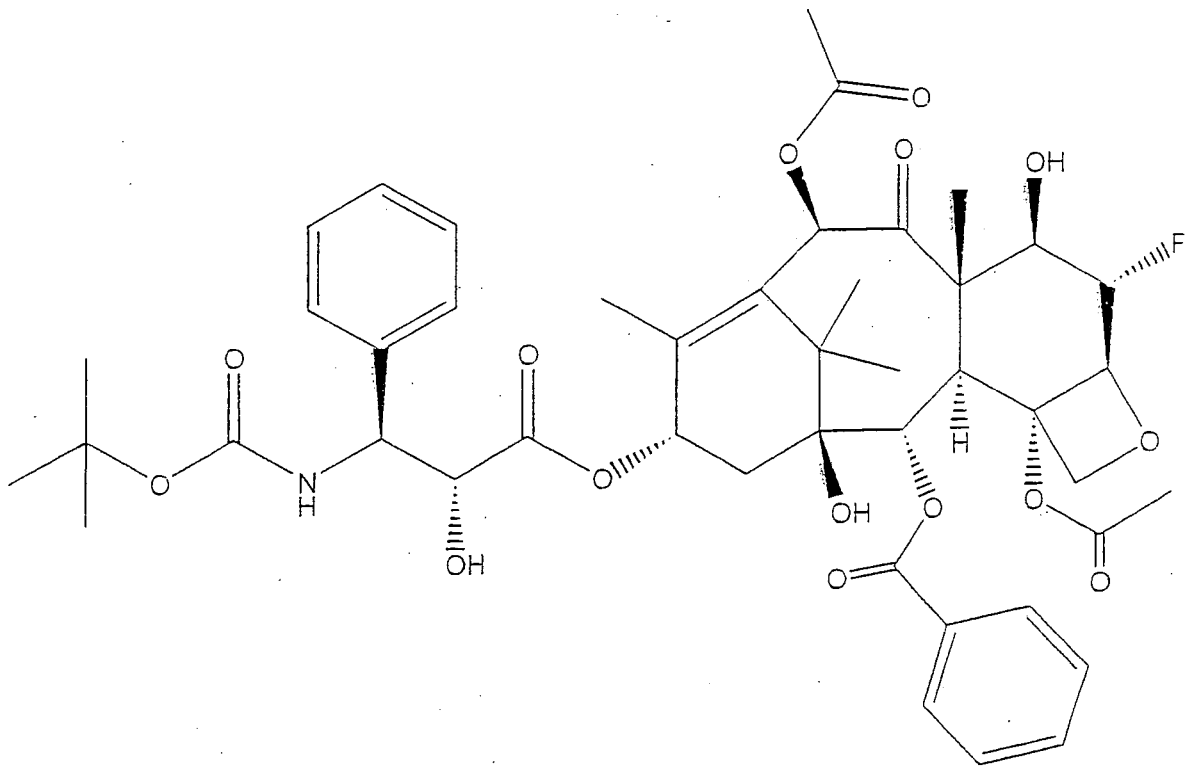


Fig. 14

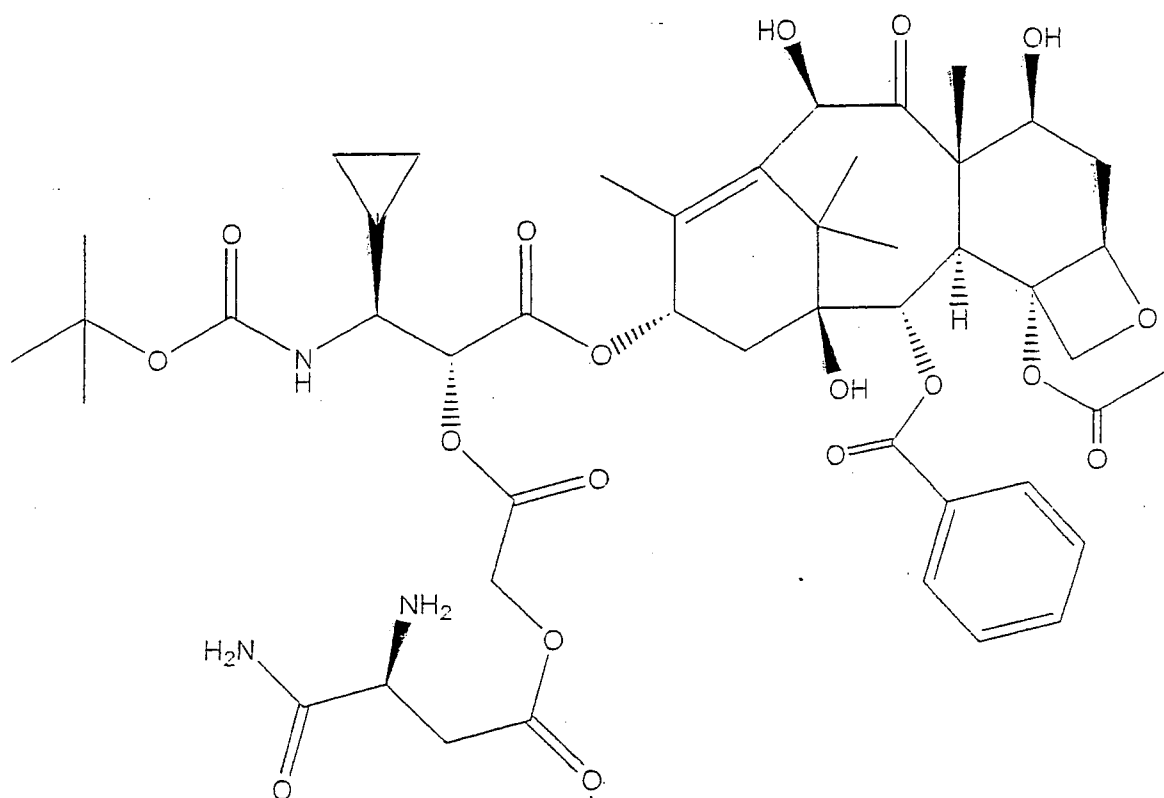


Fig. 15

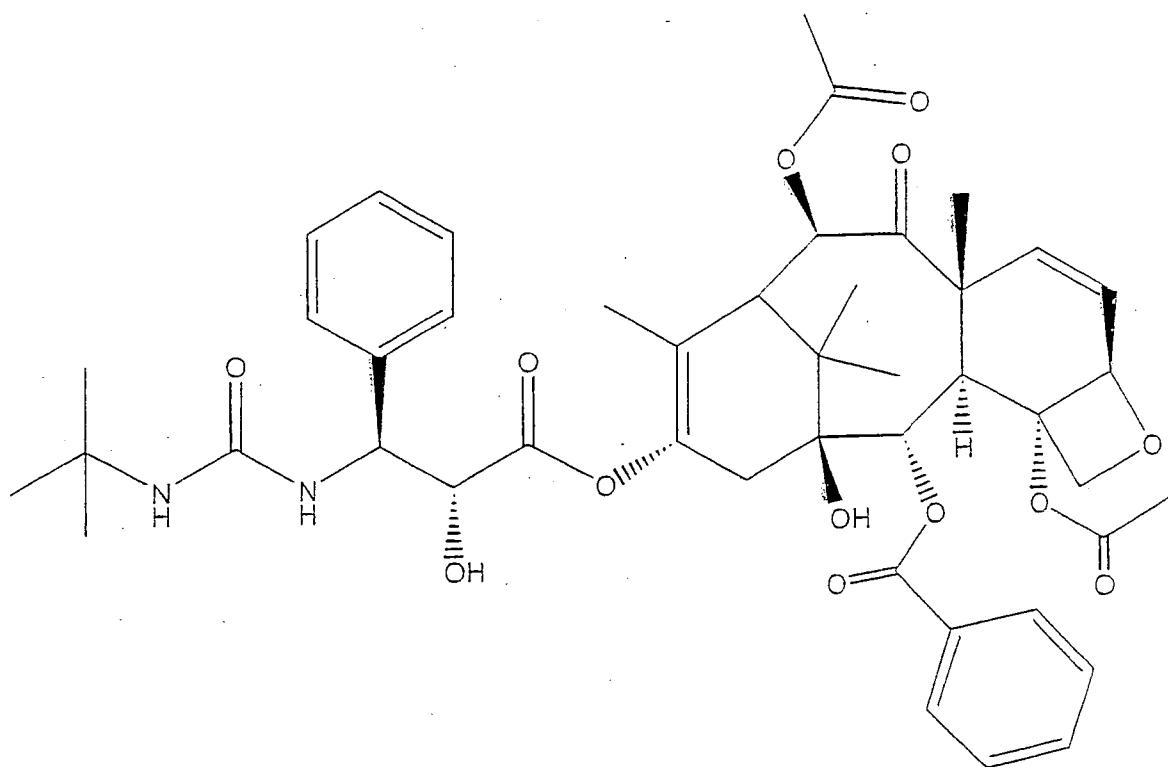


Fig. 16

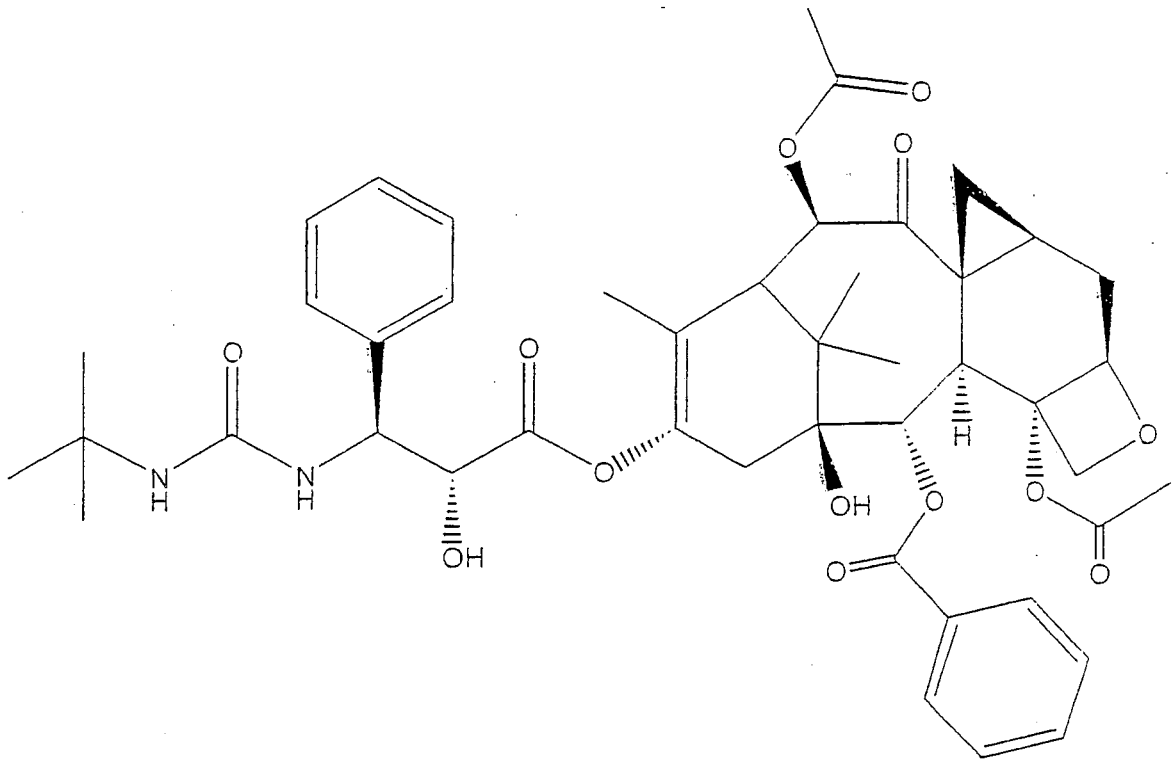


Fig. 17

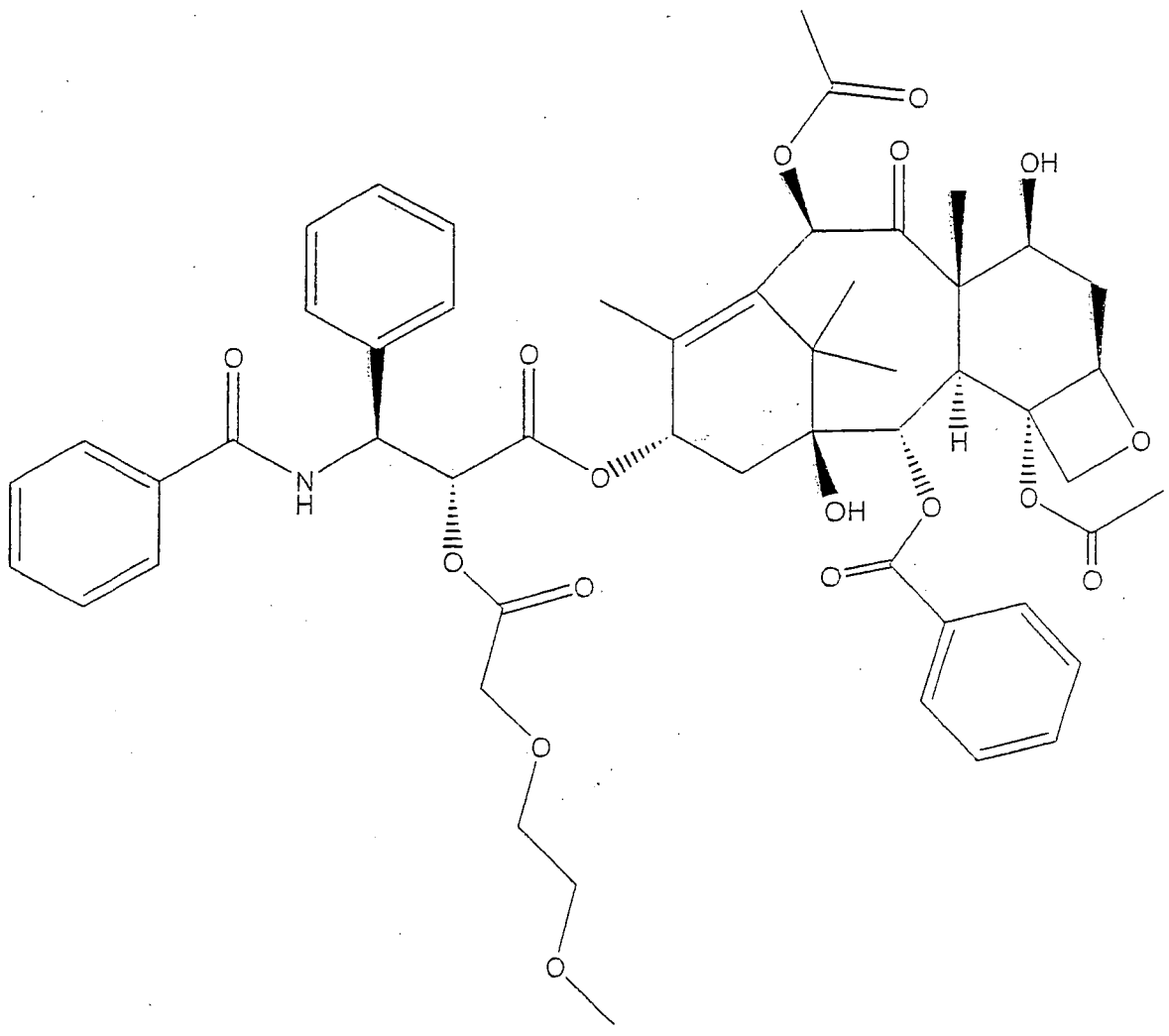


Fig. 18

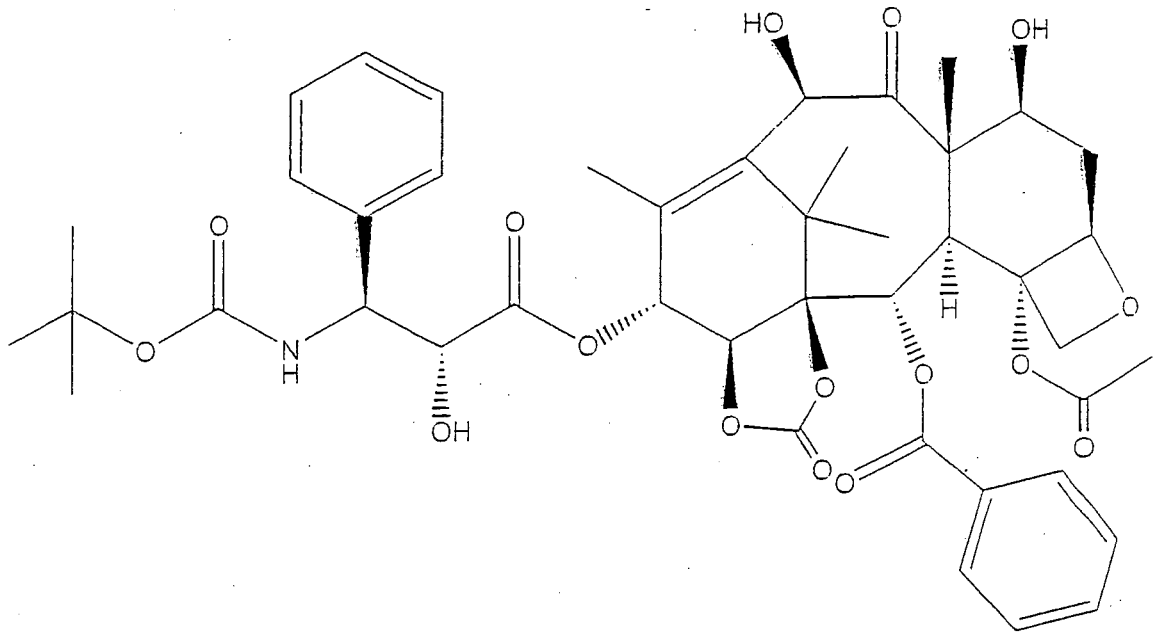


Fig. 19

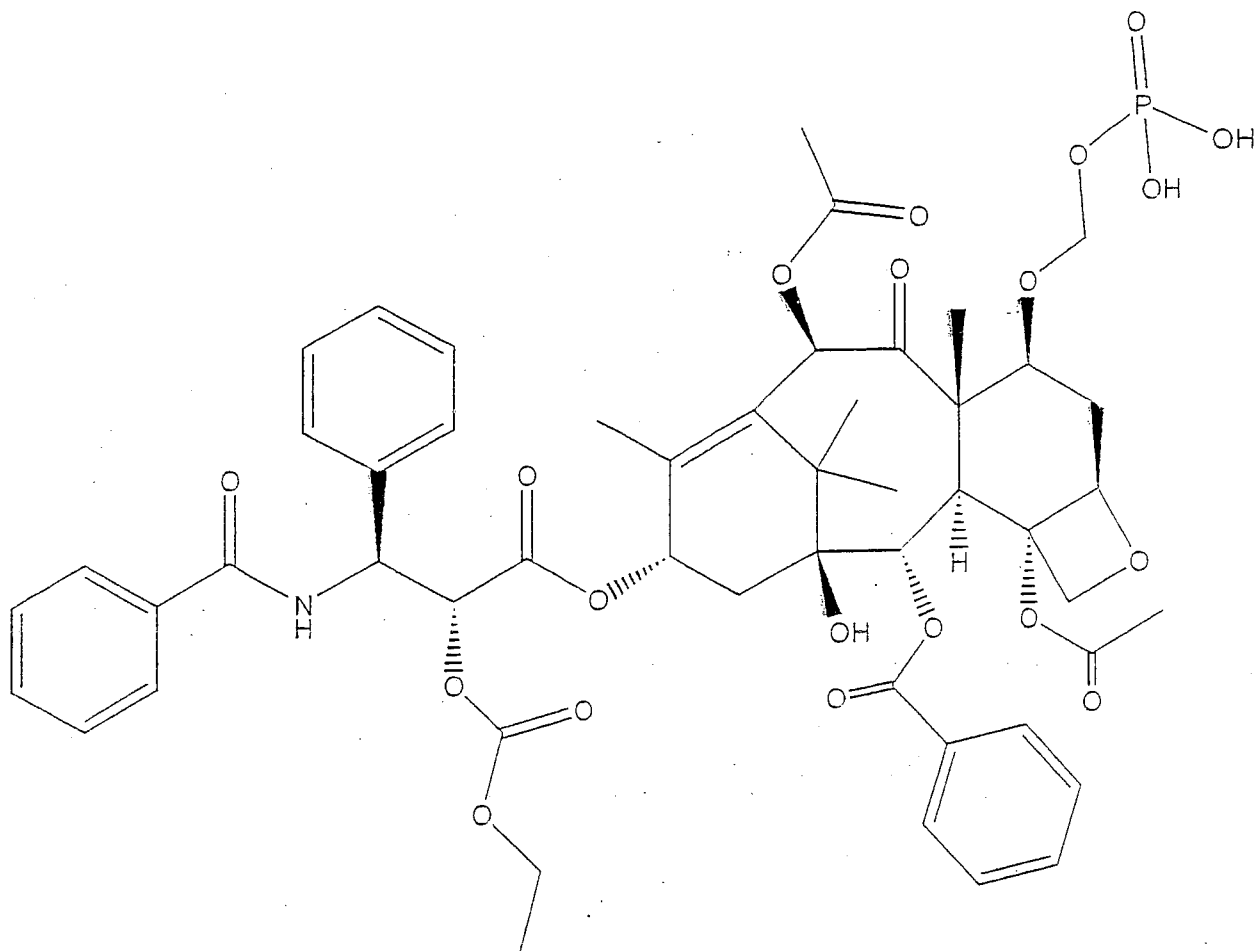


Fig. 20

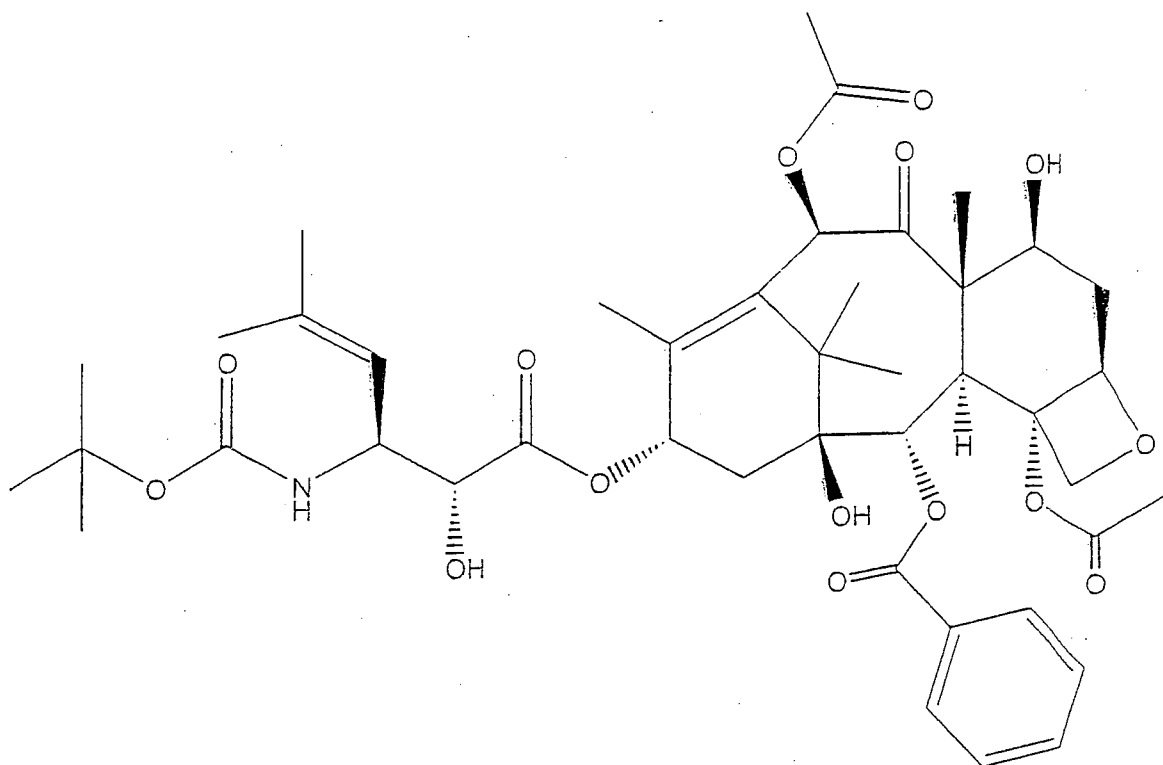


Fig. 21

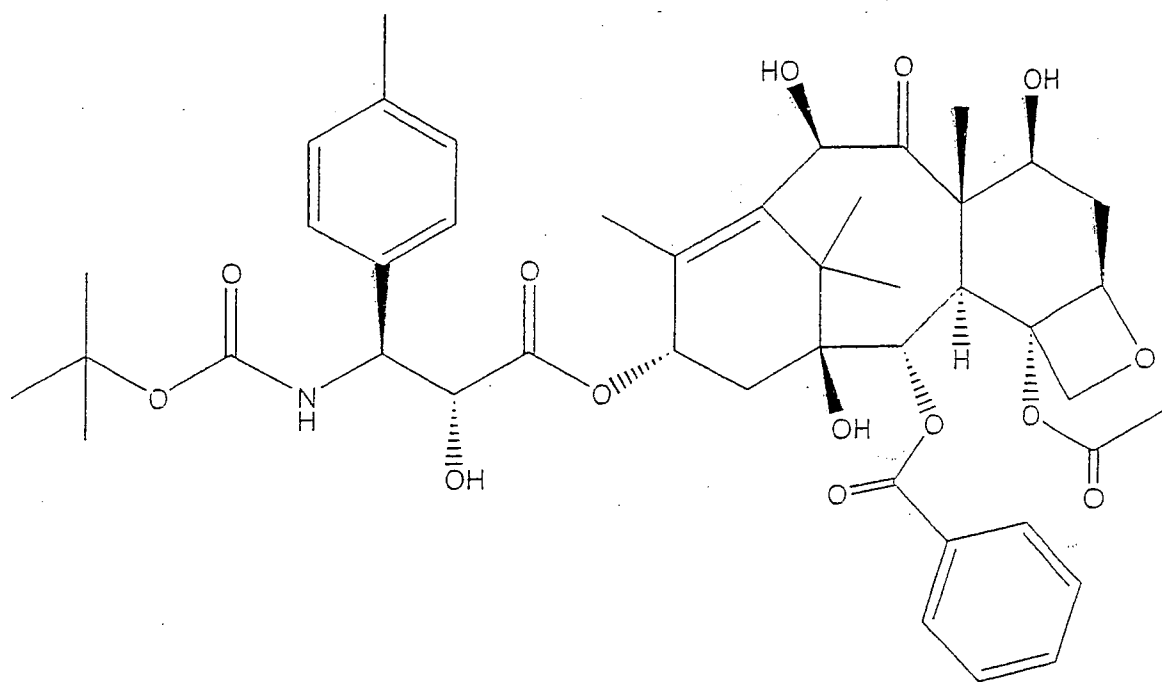


Fig. 22

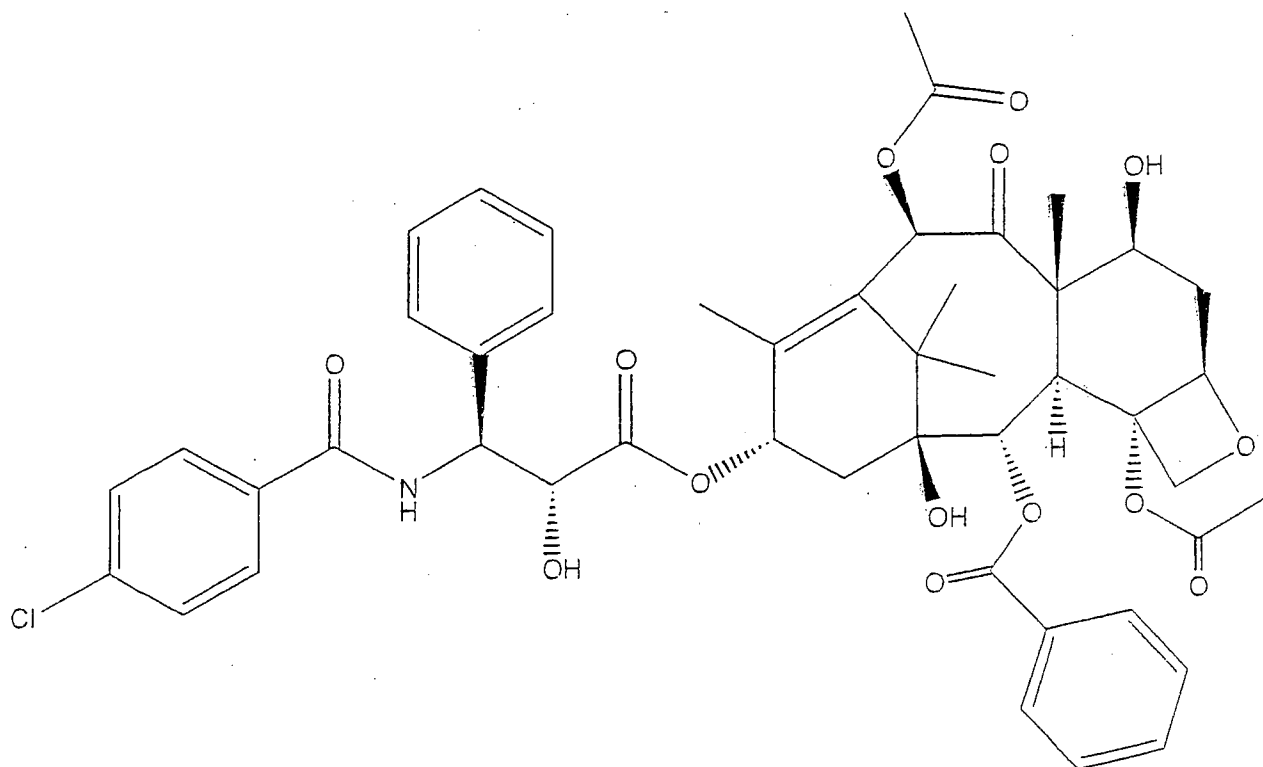


Fig. 23

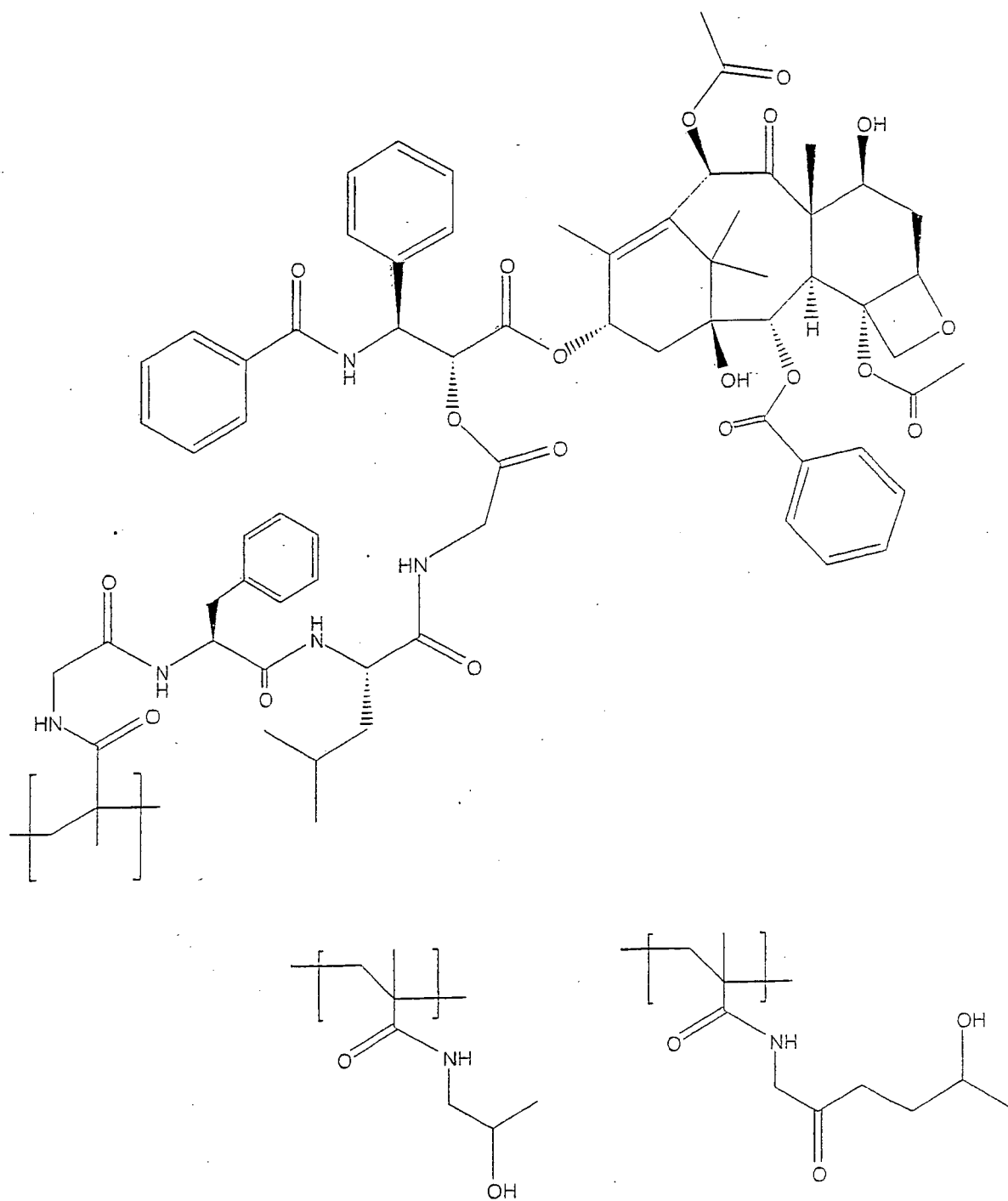
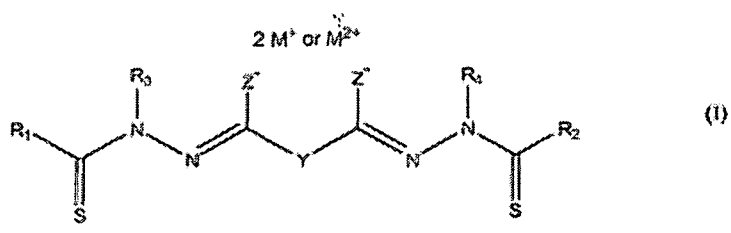


Fig. 24



RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE COM CÂNCER E MÉTODO PARA PREPARAR UM DI-SAL DE BIS(TIO-HIDRAZIDA AMIDA)"

5 Trata-se de di-sais de bis(tio-hidrazida amida), que são representados pela Fórmula Estrutural (I), Y é uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbila de cadeia linear, substituído ou não substituído. R₁-R₄ são independentemente -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arila ou um grupo arila substituído, ou R₁ e R₃ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, e/ou R₂ e R₄ tomados juntos com o carbono e átomos de nitrogênio aos quais eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático opcionalmente fundido a um anel aromático. Z é -O ou -S. M⁺ é um cátion monovalente farmacêuticamente aceitável e M²⁺ é um cátion divalente farmacêuticamente aceitável. São também descritas composições farmacêuticas que compreendem um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito acima. Ainda revelados são métodos para o tratamento de um paciente com câncer. Os métodos compreendem a etapa de administrar uma quantidade eficaz de um di-sal de bis(tio-hidrazida amida) descrito acima.