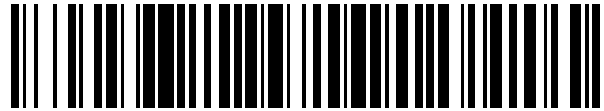


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 141**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07C 327/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2002 E 09004577 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **16.09.2009 EP 2100605**

54 Título: **Compuestos de bis [tio-hidrazida-amida] en combinación con taxol para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**10.07.2001 US 304252 P**

**06.03.2002 US 361936 P**

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

**08.02.2013**

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)**

**45 Hartwell Avenue**

**Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**KOYA, KEIZO;**

**SUN, LIJUN;**

**CHEN, SHOUJUN;**

**TATSUTA, NORIAKI;**

**WU, YAMING;**

**ONO, MITSUNORI y**

**XIA, ZHI-QIANG**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

ES 2 395 141 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

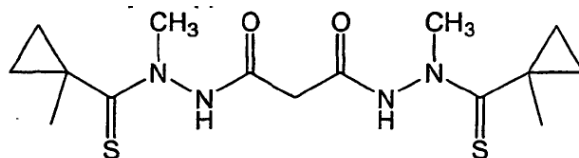
## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Muchos nuevos medicamentos están ahora disponibles para uso por los oncólogos para el tratamiento de pacientes con cáncer. A menudo, los tumores son más sensibles al tratamiento cuando los medicamentos anti-cáncer son administrados en combinación al paciente que cuando el mismo medicamento es administrado individualmente y secuencialmente. Una ventaja de este enfoque es que los agentes anti-cáncer a menudo actúan sinérgicamente porque las células tumorales son atacadas a la vez por agentes que tienen múltiples modos de acción. Así, es muy posible lograr reducciones más rápidas en el tamaño del tumor por la administración de estos medicamentos en combinación. Otra ventaja de la quimioterapia en combinación es que es más probable que los tumores sean erradicados completamente y menos probable que desarrollen resistencia a los medicamentos anti-cáncer usados en el tratamiento del paciente.

[0002] Una limitación seria de la quimioterapia de combinación es que los agentes anti-cáncer tienen en general fuertes efectos secundarios, incluso cuando son administrados individualmente. Por ejemplo, el bien conocido agente anti-cáncer taxol, causa neutropenia, neuropatía, mucositis, anemia, trombocitopenia, bradicardia, diarrea y náuseas. Desafortunadamente, la toxicidad de los agentes anti-cáncer es generalmente aditiva cuando los medicamentos son administrados en combinación. Como resultado, ciertos tipos de medicamentos anti-cáncer no se combinan en general. Los efectos secundarios tóxicos combinados de estos medicamentos anti-cáncer que son administrados simultáneamente pueden fijar severas limitaciones en las cantidades que pueden usarse en combinación. A menudo, no es posible usar la terapia de combinación para lograr los efectos sinérgicos deseados. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de agentes que puedan potenciar las propiedades deseables de ataque al tumor de agentes anti-cáncer sin aumentar más sus indeseables efectos secundarios.

## RESUMEN DE LA INVENCION

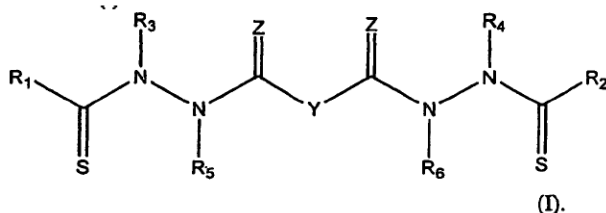
[0003] Se ha encontrado que ciertos compuestos de bis[tio-hidrazida-amida] potencian significativamente la actividad anti-cáncer del taxol. Por ejemplo, el Compuesto (1) fue usado en combinación con taxol (Paclitaxel) para tratar tumores inducidos en ratones desnudos provenientes de la línea celular MDA-435 del tumor de mama humano. El volumen tumoral fue unas cinco veces inferior después de 24 días de tratamiento en ratones a los que se administró 5mg/kg de taxol y 25 mg/kg de Compuesto (1) que en ratones a los que sólo se administró 5 mg/kg de taxol o que en ratones a los que sólo se administró 50 mg/kg de Compuesto (1) (ejemplo 7). Estos resultados son mostrados gráficamente en la figura 1. La estructura del Compuesto (1) se muestra debajo:



Compuesto (1)

Se ha encontrado también que estos compuestos bis [tio-hidrazida-amida] tienen mínimos efectos secundarios. Por ejemplo, los ratones tratados con taxol y Compuesto (1) mostraron una pérdida de peso mínima, si alguna, durante el periodo de tratamiento (ver figura 2). Basados en estos resultados, son revelados aquí nuevos compuestos que potencian la actividad anti-cáncer del taxol, composiciones farmacéuticas que comprenden estos componentes y métodos para tratar un sujeto con cáncer.

[0004] Una realización de la presente invención es un compuesto cuya Fórmula Estructural (I) viene dada por:



[0005] Y es una unión covalente, un grupo fenileno o un grupo hidrocarbilo de cadena recta sustituido o no sustituido. Además, Y, tomada en conjunto con ambos grupos  $>C=Z$  a los que está unida, es un grupo aromático sustituido o no sustituido. Preferiblemente Y es una unión covalente o  $-C(R_7R_8)-$ .

5 [0006]  $R_1$  es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo no aromático heterocíclico, o un grupo heterocíclico no aromático sustituido.

10 [0007]  $R_2-R_4$  son independientemente  $-H$ , un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo arilo o grupo arilo sustituido, o  $R_1$  y  $R_3$  tomados conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o  $R_2$  y  $R_4$  tomados conjuntamente con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático fusionado opcionalmente a un anillo aromático.

[0008]  $R_5-R_6$  son independientemente  $-H$ , un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

[0009]  $R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente  $-H$ , un grupo alifático o alifático sustituido, o  $R_7$  es  $-H$ , y  $R_8$  es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o  $R_7$  y  $R_8$  juntos forman un grupo alquileo  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido.

15 [0010] Z es  $=O$  o  $=S$  para uso en el tratamiento del melanoma o cáncer de riñón mediante administración de dicho compuesto en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel.

[0011] En una realización,  $R_1$  y  $R_2$  en el compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) no son ambos alquilos  $C_1-C_5$  (preferiblemente no ambos metilos) cuando Y es  $-C(R_7R_8)-$   $R_3$  y  $R_4$  son ambos fenilos y  $R_5-R_8$  todos son  $-H$ .

20 [0012] Otra realización de la presente invención es un uso de un compuesto de Fórmula Estructural (I). para la producción de un medicamento para administración, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel para tratar melanoma o cáncer de riñón.

25 [0013] Los compuestos descritos aumentan la actividad anticancerígena del taxol y análogos del taxol. Además, estos compuestos tienen mínimos efectos secundarios. En consecuencia, es posible aumentar la efectividad del taxol y análogos del mismo cuando se usan en combinación con los compuestos divulgados, incluso cuando se aproximan a las más altas dosis toleradas de taxol. Así, se espera que la terapia de combinación con los compuestos de la presente invención proporcione mejores resultados clínicos para pacientes con cáncer que son tratados con taxol. Mediante la coadministración de los compuestos descritos con taxol, es también posible lograr la misma efectividad terapéutica previamente lograda con dosis mayores de taxol, reduciendo por ello los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida del paciente.

### 30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La figura 1 es un gráfico que muestra el volumen medio de un tumor en mililitros respecto al tiempo (en días) en ratones desnudos tratados con vehículo (●); Compuesto (1) (25 mg/kg) (◆); Paclitaxel (15 mg/kg) (■); o Compuesto (1) (25 mg/kg) y Paclitaxel (15 mg/kg) (□). Los tumores fueron generados de la línea celular MDA-435 del tumor de mama humano.

35 La figura 2 es un gráfico que muestra el cambio porcentual en peso respecto al tiempo en ratones desnudos con vehículo (●), Compuesto (1) (25 mg/kg) (◆); Paclitaxel (15 mg/kg) (■); o Compuesto (1) (25 mg/kg) y Paclitaxel (15 mg/kg) (□). Los ratones se trataron para tumores generados de la línea celular MDA-435 del tumor de mama humano.

La figura 3 es la estructura del taxol (Paclitaxel).

La figura 4 es la estructura del taxotero (Docetaxol).

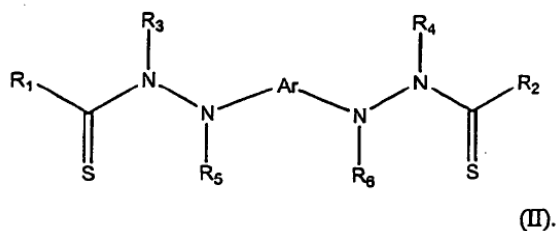
40 Las figuras 5-25 son cada una la estructura de un análogo de taxol.

La figura 26 es la estructura de un polímero que comprende un grupo análogo al taxol pendiente de la estructura del polímero. El polímero es un termopolímero de las tres unidades monoméricas mostradas.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

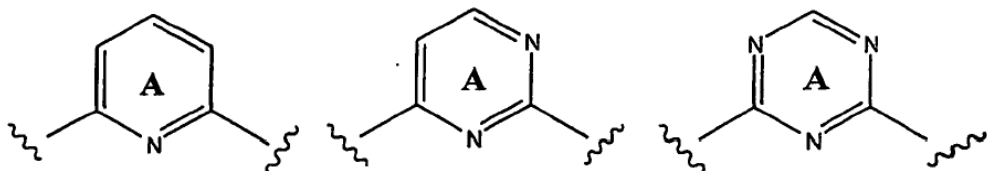
45 [0015] La presente invención está dirigida a compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) y para uso como potenciadores de taxol en el tratamiento de melanoma o cáncer de riñón. En una realización, Y es un enlace covalente o un grupo hidrocarbilo de cadena recta sustituido o no sustituido. Además, Y, tomado junto con ambos grupos  $>C=Z$  a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido (preferiblemente, un enlace covalente o  $-C(R_7R_8)-$ ); y  $R_1$  es un grupo alifático o grupo alifático sustituido,  $R_2-R_4$  son independientemente  $-H$ , un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido, o  $R_1$  y  $R_3$  tomados junto a los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente fusionado a un arillo aromático. El resto de las variables en la fórmula estructural (I) son como se describe más adelante.

[0016] En una primera realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) tomado conjuntamente con ambos grupos  $<C=Z$  a los que está unido, es un grupo arileno sustituido o no sustituido y el compuesto está representado por la Fórmula Estructural (II):



5

[0017]  $R_1$ - $R_6$  en la Fórmula Estructural (II) son como descritos en la Fórmula Estructural (I). Ar es un grupo arileno sustituido o no sustituido. Preferiblemente, Ar es un grupo heteroarileno que contiene nitrógeno. Ejemplos son mostrados abajo:



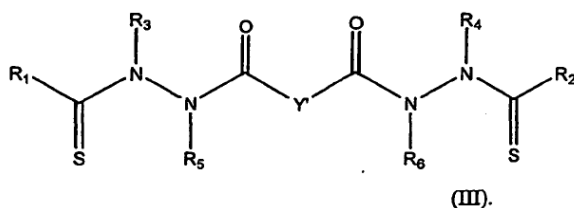
10

El anillo A está sustituido o no sustituido.

[0018] En una segunda realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o un grupo hidrocarbilo de cadena recta sustituido o no sustituido.  $R_7$  y  $R_8$  son como descritos para la Fórmula Estructural (I). Preferiblemente, Y es un enlace covalente  $-C(R_7R_8)-$ ,  $-(CH_2CH_2)-$ , *trans*-(CH=H)-, *cis*-(CH=CH)-,  $-(CC)-$ , o un grupo 1,4-fenileno. Incluso más preferiblemente, Y es un enlace covalente o  $-C(R_7R_8)-$ .

15

[0019] En una tercera realización preferida, Y en el Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o  $-C(R_7R_8)-$  y el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (III):



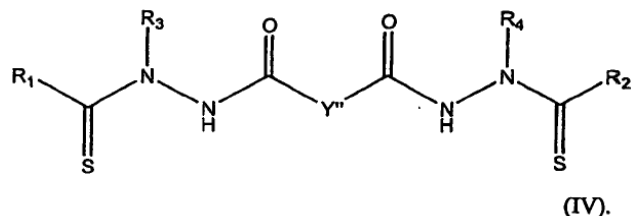
20

$R_1$ - $R_8$  son como descritos para la fórmula estructural (I). Y' es un enlace covalente o  $-C(R_7R_8)-$ . Preferiblemente,  $R_7$  y  $R_8$  son ambos metilo;  $R_7$  y  $R_8$ , tomados conjuntamente, son propileno o butileno; o  $R_7$  es  $-H$  y  $R_8$  es un alquilo inferior (preferible metilo), tienilo, fenilo o bencilo.

[0020] En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (III), al menos uno de  $R_1$ - $R_2$  es un grupo alifático sustituido, un grupo alifático no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o un grupo heterocíclico aromático no sustituido. Preferiblemente,  $R_5$ - $R_8$  son todos  $-H$ . En otro ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (III), al menos uno de  $R_1$ - $R_2$  es un grupo alifático cíclico no sustituido, un grupo alifático cíclico sustituido, un grupo alifático sustituido de cadena recta o ramificada, un grupo heterocíclico sustituido no aromático, o un grupo heterocíclico no aromático no sustituido. En estos dos ejemplos,  $R_3$  y  $R_4$  son preferiblemente metilo.

30

[0021] En una realización más preferida, R<sub>5</sub>-R<sub>8</sub> en la Fórmula Estructural (III) son -H y el compuesto es representado por la Fórmula Estructural (IV):



5 R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> en la Fórmula Estructural (IV) son como descritos en la Fórmula Estructural (I). Y'' es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-.

[0022] En un primer ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente ambos un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido y más preferiblemente ambos un grupo metilo o etilo. Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en la Fórmula Estructural (IV) son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos, entonces: 1) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son preferiblemente ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido y más preferiblemente un grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico sustituido o no sustituido como el grupo ciclopropilo sustituido o no sustituido); o 2) R<sub>1</sub> es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido); y R<sub>2</sub> es preferiblemente: i) un grupo arilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido o un grupo fenilo sustituido o no sustituido); o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico sustituido o no sustituido).

[0023] En un segundo ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en la Fórmula Estructural (IV) son ambos un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, entonces: 1) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son preferiblemente ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido); o 2) R<sub>1</sub> es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico sustituido o no sustituido); y R<sub>2</sub> es preferiblemente: i) un grupo acril sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido o un grupo fenilo sustituido o no sustituido); o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido).

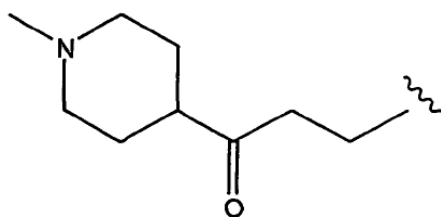
[0024] En un tercer ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo fenilo sustituido con al menos un grupo distinto del grupo alifático). Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> en la Fórmula Estructural (IV) son ambos un grupo fenilo sustituido o no sustituido, entonces: 1) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son preferiblemente un grupo alifático sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido y más preferiblemente un grupo alifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico sustituido o no sustituido tal como un grupo ciclopropilo sustituido o no sustituido); o 2) R<sub>1</sub> es preferiblemente un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido); y R<sub>2</sub> es preferiblemente: i) un grupo aril sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroaril sustituido o no sustituido o un grupo fenil sustituido o no sustituido); o ii) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido).

[0025] En un cuarto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido, preferiblemente ambos un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, incluyendo un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con al menos un grupo alquilo inferior (p.e, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo). Cuando R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la Fórmula Estructural (IV) son ambos un grupo alifático o un grupo alifático sustituido, entonces R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son preferiblemente ambos: 1) un grupo arilo sustituido o no sustituido (p.e, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo fenilo con al menos un sustituyente diferente de un grupo alifático); o 2) un grupo alifático sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido).

[0026] En un quinto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo alifático cíclico sustituido o no sustituido, preferiblemente ambos un grupo alquil ciclopropilo sustituido o no sustituido.

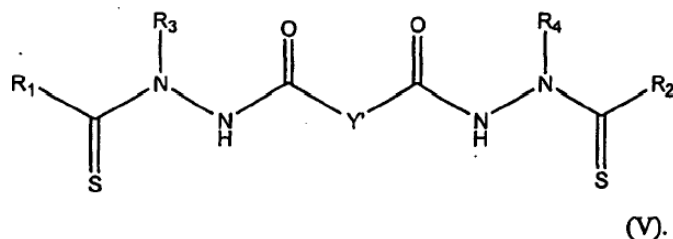
[0027] En un sexto ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (IV), R<sub>1</sub> es un grupo alifático sustituido o no sustituido y R<sub>2</sub> es un grupo arilo sustituido o insustituido.

45 [0028] Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV): R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos *p*-CF<sub>3</sub>-fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos *o*-CH<sub>3</sub>-fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilos, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están ambos representados por la siguiente fórmula estructural:



5 y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos *n*-butilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos *n*-pentilo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos 2-piridilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclohexilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos 2-etilfenilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos 2,6-diclorofenilo; R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> son todos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos *t*-butilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos *t*-butilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos etilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 2-metilciclopropilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-fenilciclopropil, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 2-fenilciclopropil, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclobutilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopentilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> es ciclopropilo, R<sub>2</sub> es fenilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo.

[0029] En una cuarta realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es  $-C(R_7R_8)-$  y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos  $-H$ . Cuando Y es un enlace covalente o  $-CR_7R_8-$  y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos  $-H$ , el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (V):



15

R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como descritos para la Fórmula Estructural (I) e Y' es un enlace covalente o  $-CR_7R_8-$ . R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son iguales o diferentes. Preferiblemente, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, son propileno o butileno; o R<sub>7</sub> es  $-H$  y R<sub>8</sub> es un alquilo inferior (preferiblemente metilo), tienilo, fenilo o bencilo.

20

25

[0030] En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un grupo aril o un grupo aril sustituido. En otro ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos alifáticos sustituidos o no sustituidos o grupos alquilo no sustituidos y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido; preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos grupos alquilo sustituidos o no sustituidos (más preferiblemente grupos alquilo cíclicos sustituidos o no sustituidos), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos H, metilo o etilo, R<sub>7</sub> es  $-H$  y R<sub>8</sub> es  $-H$  o metilo. En otro ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico o alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico sustituido y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo, etilo, fenilo, o tienilo (preferiblemente, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son: 1) ambos metilo; 2) tomados juntos, propileno o butileno; o 3) R<sub>7</sub> es  $-H$  y R<sub>8</sub> es un alquilo inferior, tienilo, fenilo, o bencilo). En otro ejemplo de compuesto representado por la Fórmula Estructural (V), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo, etilo o fenilo.

30

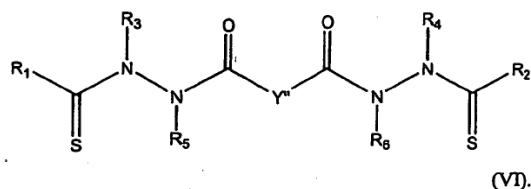
35

40

[0031] Los siguientes son ejemplos específicos de compuestos representados por la Fórmula Estructural (V) : R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos etilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> es metilo; R<sub>8</sub> es  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; Y' es enlace; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> es etilo y R<sub>8</sub> es  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> es *n*-propilo y R<sub>8</sub> es  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos metilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos etilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> es metilo, y R<sub>4</sub> es etilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 2-metilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 2-fenilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-fenilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclobutilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos H; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopentilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclohexilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos  $-H$ ; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos *t*-butilo;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos t-butilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son etilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos n-propilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;

- 5 [0032] En una realización preferida, Y en la Fórmula Estructural (I) es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-. Cuando Y es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-, el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (VI):



R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> en la Fórmula Estructural (VI) son como descritos para la Fórmula Estructural (I). R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales o diferentes Y es un enlace covalente o -CH<sub>2</sub>-.

- 10 [0033] En un ejemplo de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (VI), R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos un grupo alquilo inferior (preferiblemente metilo) o un grupo fenilo. Cuando R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, entonces R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son preferiblemente ambos alquilos inferiores o alquilos inferiores sustituidos y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son preferiblemente ambos fenilos o fenilos sustituidos. Alternativamente, cuando R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos un alquilo inferior o un alquilo inferior sustituido.

- 15 [0034] En las Fórmulas Estructurales (I)-(VI), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales (p.e, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos el mismo grupo alifático sustituido o no sustituido) o diferentes (p.e, R<sub>1</sub> es un grupo alifático sustituido o no sustituido y R<sub>2</sub> es un grupo arilo sustituido o no sustituido); y/o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los mismos o diferentes. Preferiblemente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales.

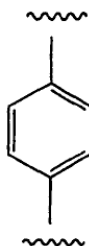
- 20 [0035] Un "grupo hidrocarbilo de cadena recta" es un grupo alquileo, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-, con uno o más (preferiblemente uno) grupos metileno opcionalmente sustituidos por un grupo de enlace. X es un número entero positivo (p.e, entre 1 y 10), preferiblemente entre 1 y 6 y más preferible 1 o 2. Un "grupo de enlace" se refiere a un grupo funcional que sustituye un metileno en un hidrocarbilo de cadena recta. Ejemplos de adecuados grupos de enlace incluyen una cetona (-C(O)-), alqueno, alquino, fenileno, éter (-O-), tioéter (-S-), o amina [-N(R<sup>a</sup>)-], donde R<sup>a</sup> se define abajo. Un grupo de enlace preferido es -C(R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-, donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> están definidos abajo. Adecuados sustituyentes para un grupo alquileo y un grupo hidrocarbilo son aquéllos que no interfieren substancialmente con las reacciones descritas aquí. R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son sustituyentes preferidos para un grupo alquileo o hidrocarbilo.

- 25 [0036] Un grupo alifático es un hidrocarburo no aromático de cadena recta, ramificada o cíclica un que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación. Típicamente, un grupo alifático de cadena recta o ramificada tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10, y un grupo alifático cíclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8. Un grupo alifático es preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, p.e, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, p.e, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o ciclooctilo. Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena recta o ramificada o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cíclico están también referidos como un grupo "alquilo inferior".

- 30 [0037] Grupos aromáticos incluyen los grupos aromáticos carbocíclicos como los grupos fenil, naftil, y antracil, y grupos heteroaril como imidazolil, tienil, furanil, piridil, pirimidil, piranil, pirazolil, pirroil, pirazinil, tiazola, oxazolil y tetrazola.

[0038] Grupos aromáticos también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados en los que el anillo aromático carbocíclico o anillo heteroarilo está fusionado a otro o más anillos heteroarilo. Ejemplos incluyen benzotienil, benzofuranil, indolil, quinolinil, benzotiazol, benzooxazol, benzimidazol, quinolinil, isoquinolinil e isoindolil.

- 35 [0039] El término "arileno" se refiere a un grupo arilo que está conectado al resto de la molécula por otros dos enlaces. Como ejemplo, la estructura del grupo 1,4-fenileno se muestra abajo:

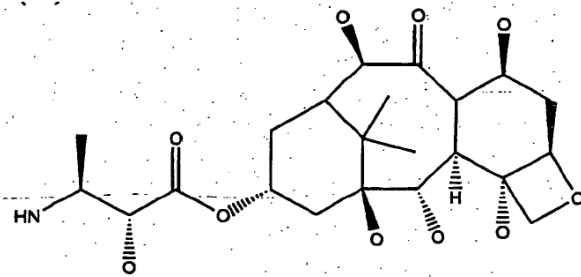


Sustituyentes para un grupo arileno están descritos abajo para un grupo arilo.

- 5 [0040] Los anillos heterocíclicos no aromáticos son anillos carbocíclicos no aromáticos que incluyen uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo. El anillo puede ser de cinco, seis, siete y ocho elementos. Ejemplos incluyen tetrahidrofuranil, tetrahirotiofenil, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinil, piperadinil, piperidinil, y tiazolidinil.
- [0041] Los términos “alcoxi inferior”, “acilo inferior”, “metil (alcoxi inferior)” y “tiometil (alcoxi inferior)” significan  $-O-$ (alcoxi inferior),  $-C(O)-$ (alquilo inferior),  $-CH_2-O-$ (alquilo inferior) y  $-CH_2-S-$ (alquilo inferior), respectivamente. Los términos “alcoxi inferior sustituido” y “acilo inferior sustituido” significan  $-O-$ (alquilo inferior sustituido) y  $-C(O)-$ (alquilo inferior sustituido), respectivamente.
- 10 [0042] Adecuados sustituyentes de un grupo alifático, grupo heterocíclico no aromático o grupo bencilico o arilo (carbocíclico y heteroarilo) son los que no interfieren esencialmente con la capacidad de los componentes descritos para potenciar la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del mismo. Un sustituyente interfiere sustancialmente con la capacidad del compuesto descrito para potenciar la actividad anti-cáncer cuando la mejora se reduce más del 50% en un compuesto con el sustituyente en comparación con un componente sin el sustituyente. Ejemplos de adecuados sustituyentes incluyen  $-OH$ , halógeno ( $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-I$  and  $-F$ ),  $-OR^a$ ,  $-O-C OR^a$ ,  $-C OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COOH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CHO$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^2$ ,  $-CON(R^aR^b)$ ,  $-NHCOR^a$ ,  $-NRCOR^a$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $NHCONR^aH$ ,  $-NHCON(R^aR^b)$ ,  $-NR^cCONH_2$ ,  $-NR^cCONR^aH$ ,  $-NR^cCON(R^aR^b)$ ,  $-C(=NH)-NH_2$ ,  $-C(=NH)-NHR^a$ ,  $-C(=NH)-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=NR^c)-NH_2$ ,  $-C(=NR^c)-NHR^a$ ,  $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$ ,  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-NH-C(=NH)-NHR^a$ ,  $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$ ,  $-NH-C(=NR^c)-NH_2$ ,  $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$ ,  $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$ ,  $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$ ,  $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$ ,  $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$ ,  $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$ ,  $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-NHNHR^a$ ,  $-NHR^aR^b$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHR^a$ ,  $-SO_2N R^aR^b$ ,  $-CH=CHR^a$ ,  $-CH=C R^aR^b$ ,  $-CR^c=CR^aR^b$ ,  $-CR^c=CHR^a$ ,  $-CR^c=CR^aR^b$ ,  $-CCR^a$ ,  $-SH$ ,  $-SOkR^a$  ( $k$  es 0, 1 o 2) y  $-NH-C(=NH)-NH_2$ .  $R^a-R^d$  son independientemente cada uno un grupo aromático o aromático sustituido alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, preferiblemente un grupo alquilo, bencilo o arilo. Además,  $-NR^aR^d$ , tomados juntos, pueden también formar un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido. Un grupo heterocíclico no aromático, grupo bencilico o grupo arilo puede tener también un grupo alifático o alifático sustituido como un sustituyente. Un grupo alifático sustituido puede tener también un anillo heterocíclico no aromático, un anillo heterocíclico no aromático sustituido, grupo bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido como un sustituyente. Un grupo heterocíclico no aromático alifático sustituido, arilo sustituido, o bencilo sustituido pueden tener más de un sustituyente.
- 25 [0043] También están incluidas en la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. El compuesto de la presente invención que posee un grupo suficientemente ácido, suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y en concordancia puede reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal. Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición ácidas son ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares y ácidos orgánicos como ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenil-sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Ejemplos de tales sales incluyen el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, ioduro, acetato, propinado, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.
- 30 [0044] Las sales de adición básica incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tal como amonio o hidróxidos metálicos alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Tales bases útiles para la preparación de las sales de esta invención incluyen así hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonatos potásicos y similares.
- 35 [0045] El taxol, también referido como “Paclitaxel”, es un medicamento anti-cáncer bien conocido que actúa inhibiendo la formación de microtúbulos. Muchos análogos del taxol son conocidos, incluyendo taxotero, cuya estructura está mostrada en la figura 4. El taxotero es también llamado “Docetaxel”. La estructura de otros análogos de taxol se muestra en las figuras 5-25. Estos componentes tienen el esqueleto básico del taxano como una característica común de estructura y se ha demostrado también que tiene la capacidad de detener a las células en las fases G2-M debido a los
- 40
- 45
- 50



microtúbulos estabilizados. Así, es evidente de las figuras 5-25 que una amplia variedad de sustituyentes puede decorar la estructura del taxano sin afectar la actividad biológica. Es también evidente que cero, uno o ambos de los anillos de ciclohexano de un análogo de taxol pueden tener un doble enlace en las posiciones indicadas. A efectos de claridad, el esqueleto básico de taxano es mostrado abajo en la Fórmula Estructural (VII):



(VII).

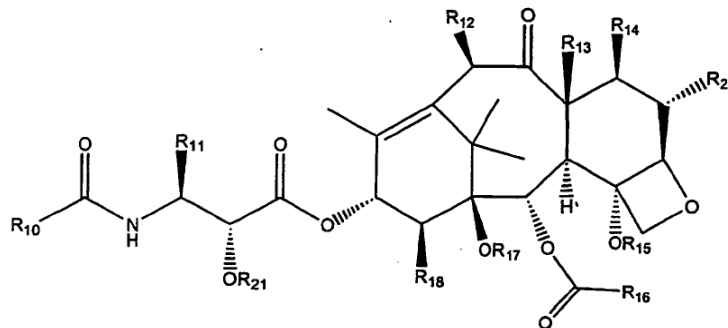
5

10

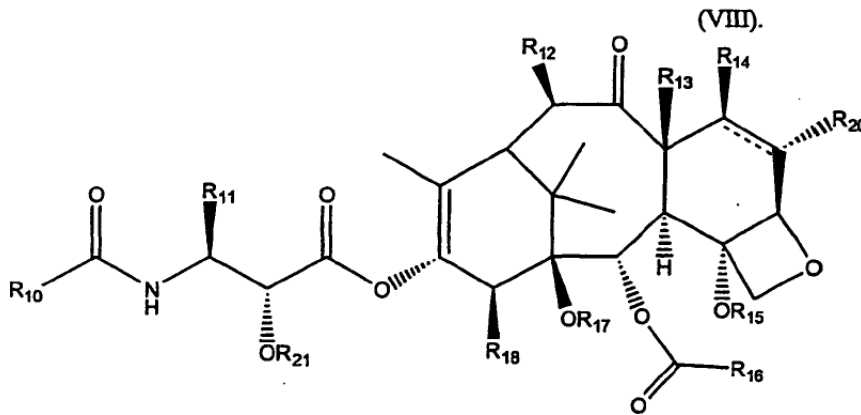
15

Los enlaces dobles han sido omitidos de los anillos de ciclohexano en el esqueleto de taxano representado por la Fórmula Estructural (VII). Debe entenderse que el esqueleto básico de taxano incluye cero o un doble enlace en uno o ambos anillos de ciclohexano, como se indica en las Figuras 5-25 y las Fórmulas Estructurales (VIII) y (IX) abajo. Una serie de átomos ha sido también omitida de la Fórmula Estructural (VII) para indicar lugares en los que ocurre comúnmente variación estructural entre análogos de taxol. Por ejemplo, la sustitución en el esqueleto de taxano con simplemente un átomo de oxígeno indica se encuentra comúnmente en el lugar hidroxilo, acilo, alcoxi u otro sustituyente portador de oxígeno. Debe entenderse que éstas y otras sustituciones en el esqueleto de taxano pueden también hacerse sin perder la capacidad de mejorar y estabilizar la formación de microtúbulos. Por ello, el término "análogo de taxol" se define aquí para significar un compuesto que tiene el esqueleto básico de taxol y que promueve el desmontaje de microtúbulos.

[0046] Normalmente, los análogos del taxol utilizados aquí están representados por la Fórmula Estructural (VIII) o (IX):



(VIII).



(IX).

- [0047] R<sub>10</sub> es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenil, un grupo fenil sustituido, -SR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub> o -OR<sub>19</sub>.
- [0048] R<sub>11</sub> es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.
- 5 [0049] R<sub>12</sub> es -H, -OH, un alquilo inferior, un alquilo inferior sustituido, un alcoxi inferior, un alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior) -SCH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior).
- [0050] R<sub>13</sub> es -H, -CH<sub>3</sub>, o tomado junto con R<sub>14</sub>, -CH<sub>2</sub>-.
- [0051] R<sub>14</sub> es -H, -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior), -O-CH<sub>2</sub>-S-(alquilo inferior), o junto con R<sub>20</sub>, un doble enlace.
- 10 [0052] R<sub>15</sub> es -H, acil inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiometilo, -OC(O)-O(alquilo inferior), -OC(O)-O(alquilo inferior sustituido), -OC(O)-NH(alquilo inferior) o -OC(O)-NH(alquilo inferior sustituido).
- [0053] R<sub>16</sub> es fenilo o fenilo sustituido.
- [0054] R<sub>17</sub> es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, (alcoxi inferior) metilo o (alquilo inferior) tiometilo.
- 15 [0055] R<sub>18</sub> es -H, -CH<sub>3</sub>, o tomado conjuntamente con R<sub>17</sub> y los átomos de carbono a los que están unidos R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>, un anillo heterocíclico no aromático con cinco o seis elementos.
- [0056] R<sub>19</sub> es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido.
- [0057] R<sub>20</sub> es -H o un halógeno.
- [0058] R<sub>21</sub> es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acil inferior o acil inferior sustituido.
- 20 [0059] Preferiblemente, las variables en las fórmulas estructurales (VIII) y (IX) están definidas como sigue: R<sub>10</sub> es fenilo, *tert*-butoxi, -S-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o *para*-clorofenilo; R<sub>11</sub> es fenil, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-, 2-furanil, ciclopropilo o *para*-toluil; R<sub>12</sub> es -H, -OH, CH<sub>3</sub>CO- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-morfolino; R<sub>13</sub> es metilo, o, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos, son -CH<sub>2</sub>-;
- [0060] R<sub>14</sub> es -H, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>; R<sub>15</sub> es CH<sub>3</sub>CO-;
- 25 [0061] R<sub>16</sub> es fenilo, R<sub>17</sub> -H, o, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> tomados juntos son -O-CO-O;
- [0062] R<sub>18</sub> es -H; R<sub>20</sub> es -H o -F; y R<sub>21</sub> es -H, -C(O)-CHBr-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub> o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>; -C(O)-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-CONH<sub>2</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -C(O)-O-C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- [0063] Un análogo de taxol puede también estar unido a o estar colgado de un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una poliácridamida. Un ejemplo de un polímero de este tipo se muestra en la figura 26. El término "análogo de taxol" como se utiliza aquí, incluye tales polímeros.
- 30 [0064] Los compuestos divulgados son potenciadores de la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del taxol. Un compuesto potencia la actividad anti-cáncer del taxol o análogo del taxol cuando la actividad del taxol o análogo del taxol es mayor cuando se administra en combinación con el compuesto que cuando se administra sólo. El grado del incremento en la actividad depende de la cantidad del compuesto administrado. Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto ser usados en combinación con el taxol o análogos del taxol para tratar sujetos con melanoma o cáncer de riñón.
- 35 [0065] Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un humano, pero también puede ser un animal con necesidad de tratamiento veterinario, p.e, animales de compañía (p.e, perros, gatos, y similares), animales de granja (p.e, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares), y animales de laboratorio (p.e, ratas, ratones, cobayas y similares).
- 40 [0066] A fin de lograr una potenciación de la actividad anti-cáncer del taxol y análogos del taxol, se administran al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y una cantidad efectiva de taxol o análogo de taxol. Respecto al taxol o al análogo de taxol, una "cantidad efectiva" es una cantidad en la que se logran efectos anti-cáncer. Respecto a una composición de la presente invención, una "cantidad efectiva" es la cantidad en que se logra un mayor efecto anti-cáncer cuando el compuesto es co-administrado con taxol o análogo de taxol comparado a cuando el taxol o análogo de taxol se administra solo. El compuesto y el taxol (o análogo de taxol) pueden ser co-administrados al sujeto como parte de la misma composición farmacéutica, o alternativamente, como composiciones farmacéuticas separadas. Cuando se administra como composiciones farmacéuticas separadas, el compuesto de la presente invención y el taxol (o análogo de taxol) pueden ser administrados simultáneamente o en diferentes momentos, siempre que el efecto potenciador del compuesto se conserve.
- 45

[0067] La cantidad de compuesto y taxol (o análogo de taxol) administrado al sujeto dependerá del tipo y de la gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, tales como salud, edad, sexo, peso corporal, y tolerancia a los medicamentos. Dependerá también del grado, gravedad y tipo de cáncer. El profesional cualificado será capaz de determinar dosificaciones apropiadas que dependen de éstos y otros factores. Las dosificaciones efectivas para el taxol y análogo de taxol son bien conocidas y están normalmente en el intervalo entre cerca de 1 mg/mm<sup>2</sup> por día y unos 1000 mg/mm<sup>2</sup> por día, preferiblemente entre unos 10 mg/mm<sup>2</sup> por día y unos 500 mg/mm<sup>2</sup> por día. Cantidades efectivas de un compuesto de la presente invención van desde cerca de 1mg/mm<sup>2</sup> por día y unos 10 gramos/mm<sup>2</sup> por día, y preferiblemente entre 10 mg/mm<sup>2</sup> por día y unos 5 gramos/mm<sup>2</sup>.

[0068] Los compuestos divulgados son administrados por cualquier vía, incluyendo, por ejemplo, oralmente en cápsulas, suspensiones o comprimidos, o administración parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, administración sistémica, tal como por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea, o intraperitoneal. Los compuestos pueden también administrarse oralmente (p.e, con alimento), tópicamente, por inhalación (p.e, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales), o rectalmente, dependiendo del tipo de cáncer que sea tratado. La administración parenteral u oral son los métodos preferidos de administración. Las rutas adecuadas de administración de taxol o análogos de taxol son bien conocidas en la técnica e incluyen la administración parenteral, como se ha descrito antes para los compuestos de la presente invención. Las rutas adecuadas de administración para el taxol y análogos del mismo son bien conocidas e incluyen *inter alia* la administración oral y parenteral.

[0069] Los compuestos divulgados pueden ser administrados al sujeto en conjunción con un portador farmacéuticamente aceptable como parte de una composición farmacéutica para el tratamiento del melanoma o cáncer de riñón. La formulación del compuesto a administrar variará según la vía de administración seleccionada (p.e, solución, emulsión, cápsula). Adecuados portadores farmacéuticos pueden contener ingredientes inertes que no interactúan con el compuesto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica estándar, tal como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Portadores farmacéuticos adecuados para administración parenteral incluyen por ejemplo, agua esterilizada, suero fisiológico, suero bacteriostático (solución salina conteniendo 0.9% mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similares. Los métodos de encapsulamiento de composiciones (tales como recubrimientos de gelatina dura o ciclodextrano) son bien conocidos en la técnica (Baker et al, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Formulaciones adecuadas para el taxol y análogos del taxol son bien conocidas en la técnica.

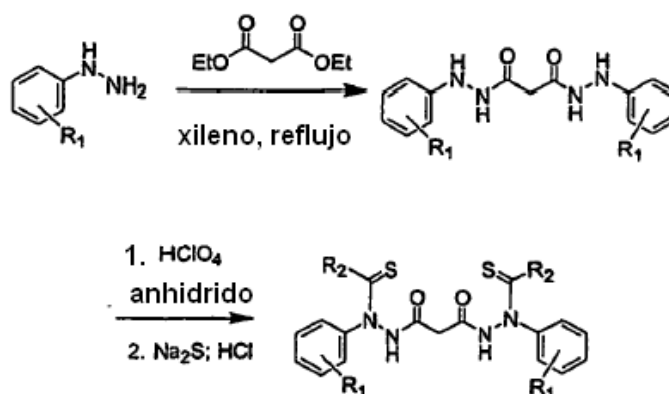
[0070] Los compuestos divulgados pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos 1-7 y también de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud pendiente provisional de Estados Unidos titulada SYNTHESIS OF TAXOL ENHANCERS, U.S. Provisional Application N° 60/304, 318, presentada el 10 de Julio de 2001.

[0071] La presente invención está ilustrada por los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos en manera alguna.

#### EJEMPLIFICACIÓN

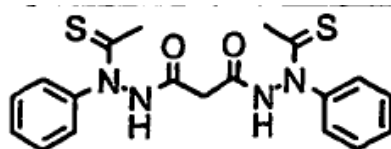
Ejemplo 1

[0072]



Preparación de N-Malonil-bis[N'-fenil-N''-(tioacetil)hidracida]

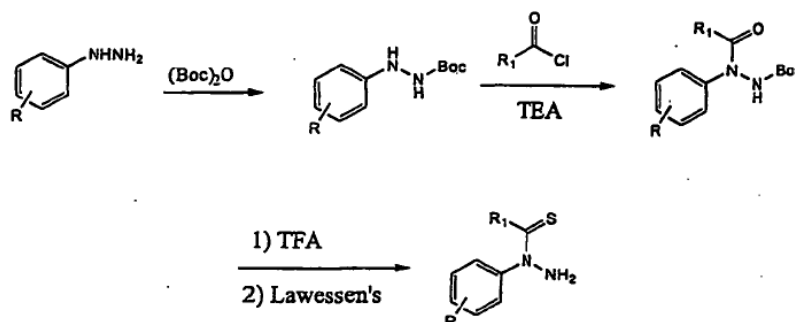
[0073]



5 [0074] Una mezcla de fenilhidracina (30 ml) y etil malonato (en xileno (150 ml)) fue calentada a reflujo durante la noche. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. Los precipitados fueron recogidos por nitración y lavados con etano para dar N-malonil-bis(N'-fenilhidracida) en forma de un sólido blanco (14 g). La hidracida (3.4 g) fue suspendida en anhídrido acético (30 ml) y enfriada en baño de hielo. A ello se añadió por goteo ácido perclórico (57% en agua, 3 ml). La mezcla de reacción se volvió inicialmente una solución clara y luego rápidamente se solidificó. Después de permanecer a temperatura ambiente durante una hora, se añadió el éter (50 ml). La suspensión resultante fue filtrada y lavada con éter (2x00 ml) para dar sales de perclorato en forma de sólido blanco (5.7 g). Las sales fueron introducidas en acetona y se añadieron una suspensión durante 5 min a Na<sub>2</sub>S (0.6 M en agua, 90 ml) agitando a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción fue acidificada con HCl(c) proporcionando una suspensión amarilla. El sólido fue recogido por filtrado y se lavó con agua (20ml) y éter (2x25 ml) para dar N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidracida] como un sólido blanco crudo (3.6 g). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.5 (m, 2H); 7.5 (m, 10 H); 3.2 (m, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.5 (s, 3H). MS calc. (400.1); Hallado: 423.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2

[0075]



## 20 Preparación de Ácido Tiociclohexanoico N-fenilhidracida

25 [0076] Se disolvió fenil hidracina (5.4 g, 50 mmol) en diclorometano seco (50 ml) en 250 ml en un matraz de fondo redondo. Se añadió entonces di-*tert*-butil bicarbonato (10.9 g, 50 mmol) agitando a 0°C. La solución resultante fue luego agitada bajo reflujo durante 3 horas. La eliminación de los compuestos volátiles a baja presión proporcionó un sólido incoloro, que fue lavado con hexano y secado en vacío. Se obtuvieron 10 g (rendimiento 96%) del producto como un sólido incoloro, que puede ser usado en el próximo paso sin una purificación adicional. Se disolvieron 2.5 g (12 mmol) de este material en piridina seca (5 ml). Se añadió luego cloruro de ciclohexanocarbonilo (2.0 ml, 15 mmol) lentamente a 0°C. La solución roja fue agitada a 0°C durante media hora y la suspensión amarilla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas antes de verterse en hielo-H<sub>2</sub>O (100 ml). El producto precipitado fue recogido por filtración y lavado meticulosamente con H<sub>2</sub>O. Después de una recristalización de EtOH/H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 3.63 g (95%) de N-fenil-N-ciclohexil-N'-*tert*-butoxicarbonilhidracida como un polvo blanco; pf 141-143 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.9-2.3 (m, 11H), 1.4 (s, 9H), 6.9 (br, 1H), 7.4 (m, 5H) ppm.

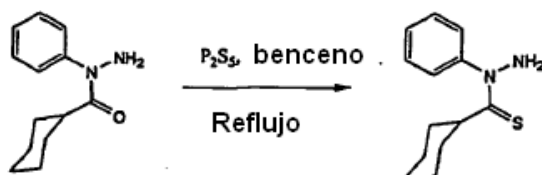
30 [0077] A una solución de N-fenil-N-ciclohexil-N'-*tert*-butoxicarbonilhidracida (1.1g, 3.46 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a 0°C. La solución resultante fue agitada a 0°C durante media hora. Los componentes volátiles fueron eliminados a presión reducida para proporcionar un jarabe, que se volvió sólido; este material fue brevemente mezclado con NaOH 2N (5ml) frío durante unos pocos minutos a 0°C. El producto sólido fue entonces recogido por filtración y recristalizado por hexano para dar ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.6 g, 80% rendimiento) como un polvo blanco; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.8-3.2 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.0-7.7 (m, 5H); ESMS calc. (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O):218.3; hallado: 241.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

40 [0078] Una mezcla de ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.25 g, 1.15 mmol) y Lawesson's Reagent (0.46 g, 1.15 mmol) en tolueno seco (20 ml) fue agitada bajo reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente,

la mezcla fue filtrada a través de una columna corta de gel de sílice (5 g) que fue prelavada con benceno. La eliminación del benceno proporcionó un producto bruto en forma de un sólido que fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1 v/v) como eluato. Se obtuvo 0,15 g (60%) de ácido tiociclohexanoico N-fenilhidracida como un sólido blanco crudo.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.8-2.4 (m, 11H), 5.65 (br, 1H), 7.1-7.6 (m, 5H), ESMS calc. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ ):234.1; hallado: 235.1 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 3

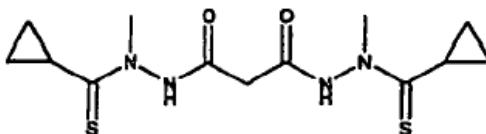
[0079]



[0080] A una solución agitada de ácido ciclohexanoico N-fenilhidracida (0.1 g, 0.45 mmol) en benceno seco (5 ml) se añadió  $\text{P}_2\text{S}_5$  (0.2 g, 0.45 mol). La suspensión resultante fue calentada a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con benceno (5ml) y filtrada en una columna corta de gel de sílice (2g), lavada con benceno y 2:1 hexano/EtOAc (15 ml cada uno). El filtrado y los lavados fueron combinados y concentrados para proporcionar un sólido. Cristalizado de hexano para proporcionar el intermedio ácido tiociclohexanoico N-fenilhidracida como un sólido blanco crudo;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.8-2.4 (m, 11H), 5.65 (br, 1H), 7.1-7.6 (m, 5H), ESMS calc. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ ):234.1; hallado: 235.1 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 4

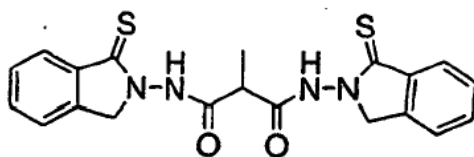
[0081]



Se añadió bromuro de ciclopropilo (4.8 g, 40 mmol) a 50 ml de solución THF anhidra conteniendo polvo de magnesio (1.1g, 45 mmol), se agitó durante 30 min, y se reflujo durante otros 30 min. Después se enfrió, y la solución clara de reacción fue añadida a disulfuro de carbón (4ml, 67 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue entonces añadida a metilhidracida (8 ml, 150 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  y agitada durante otras 2 horas. A esta solución se añadió agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La solución orgánica fue concentrada a un mínimo volumen, y sometida a cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 etil acetato: hexanos; etil acetato) para dar ácido carboxílico tiociclopropilo  $\text{N}^1$ -metil hidracida (2.8 g, 55%).  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21 (br, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). ESMS calc. ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ ):130.1; hallado: 131.1 (M+H) $^+$ . A la solución de hidracida EtOAc (2.8 g, 22 mmol, 40 ml) que contiene TEA (2.2g, 22 mmol) se añadió solución EtOAc cloruro de malonilo (1.6g, 11 mmol, 4 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 20 ml de agua para apagar la reacción, y la capa de EtOAc fue lavada dos veces continuamente con agua (20 ml x 2). La solución EtOAc se concentró a un volumen mínimo, y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluante: 1:1-1:2 hexanos: etil acetato) para dar SBR-11-5685 (2.1 g, rendimiento 60%). (2.1 g, rendimiento 60%).  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.01-8.95 (m, 2H), 3.78-3.41 (m, 6H), 2.34-0.82 (m, 10H). ESMS calc. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ):328.1; hallado: 327 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 5. Preparación de 2-Metilmalonil-bis(2-Amino-2,3-dihidro-isoindola-1-tiona)

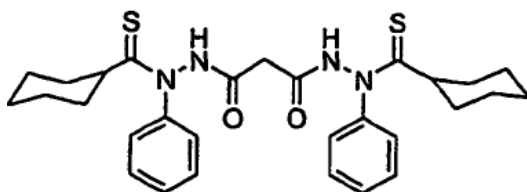
[0082]



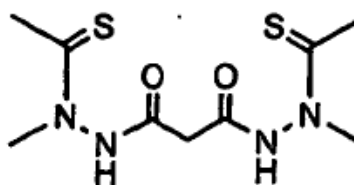
5 [0083] 2-carboxibenzaldehído (150 mg, 1 mmol) y ácido carbáxico (132 mg, 1mmol) en 40 ml de metanol fue agitado a temperatura ambiente durante 4 horas. A esta solución se le añadió Pd/C (60 mg, conteniendo 50% H<sub>2</sub>O), la reacción estuvo bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, y el disolvente fue evaporado. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente 20% a 50%, EtOAc en hexanos) para obtener 50 mg de producto <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71-7.45 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 1.61 (s, 9H). El producto resultado fue disuelto en CF<sub>3</sub>COOH (5 ml), agitado durante 30 min. El CF<sub>3</sub>COOH fue evaporado, y el residuo fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice. (eluyente: 50% a 0%, hexanos en EtOAc) para dar 2-amino-2, 3-dihidro-isoindol-1-ona (26 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.39 (m, 4H), 4.54 (s, 2H). MS: 149 (M+H)<sup>+</sup>. La subsiguiente tiolación de Lawesson y acoplamiento DCC con ácido 2-metilmalónico bajo las condiciones antes descritas, proporcionaron 2-metilmalonil-bis(2-amino-2, 3-dihidroisoindol-1-ona) como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.35 (s, 2H), 8.21-7.51 (m, 8H), 5.15 (s, 4H), 1.62 (s, 3H); ESMS calc. (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 410.09; hallado: 411.1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 6. Se prepararon los siguientes compuestos mostrados a continuación por los procedimientos antes descritos. Se proporcionan datos analíticos para estos compuestos:

[0084]

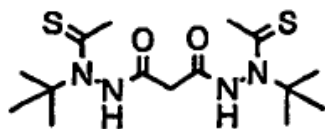


[0085] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.9-1.8 (m, 22H), 3.1-3.5 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H), 11.1-11.7 (ms, 2H) ppm; ESMS calc. (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 536.3; hallado: 537.3 (M+H)<sup>+</sup>.

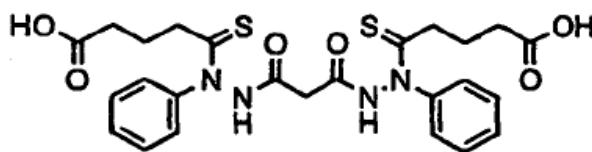


20

[0086] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.6-3.4 (m, 8H), 2.7-2.5 (m, 6H), ESMS calc. (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 276.1; hallado: 274.9 (M+H)<sup>+</sup>.

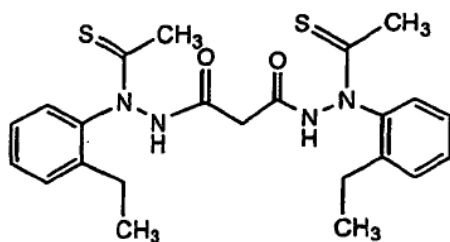


[0087] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.25 (s, 18H). MS calc. (C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): 360.2; hallado: 383.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

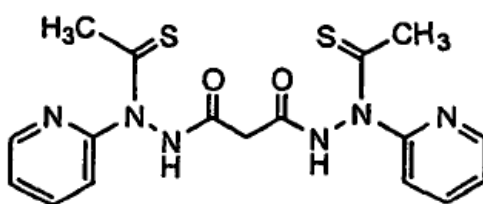


25

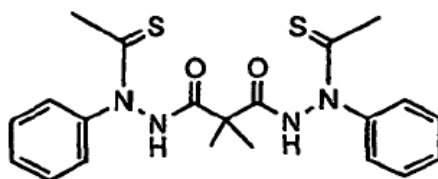
[0088]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.3 (m, 10H); 3.2 (m, 2H); 2.45(t,  $J=7.4$  Hz, 4H); 2.21(t,  $J=7.4$  Hz, 4H); 1.90 (m, 8H). MS calc. ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ ): 544.15; hallado: 567.2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .



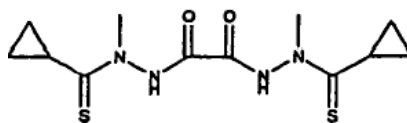
5 [0089]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8-7.4 (br s, 8H); 3.75-3.5 (m, 2H); 3.95-3.8 (m, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.4 (m, 6H). ESMS calc. ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 456.2; hallado: 479.2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .



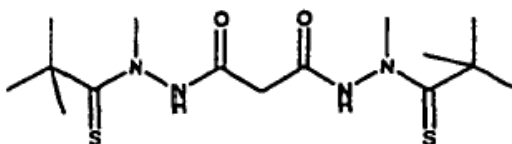
[0090]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.3-8.05 (m, 4H), 7.75 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.1 (br s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.38 (s, 6H). ESMS calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ : 402.1. Hallado: 403.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



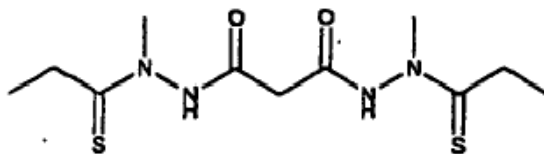
10 [0091]  $^1\text{H}$  MR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (m, 10 H), 2.40 (s, 6H), 1.5-1.6 (6H); ESMS calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 564.1; Hallado: 565.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



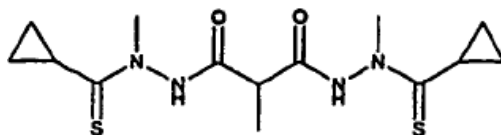
15 [0092] El método fue el mismo que el usado en la síntesis de 4738, fue utilizado cloruro de oxalilo en vez de bicloruro de malonilo0.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO):  $\delta$  11.95 (s, 2H), 7.48-7.07 (m, 10H), 3.52 (s, 6H). ESMS calc. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 386.09; hallado: 387 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



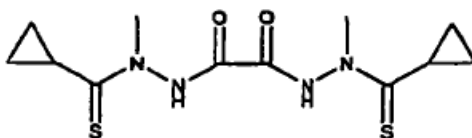
20 [0093]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.66-8.83 (m, 2H), 3.73-3.23(m, 6H), 2.10-1.20 (m, 20H). ESMS calc. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 360.17; hallado: 359 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .



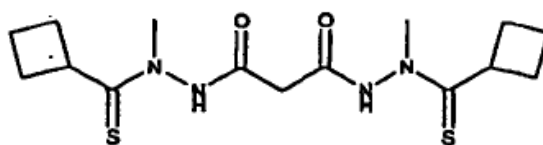
[0094]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66-3.42 (m, 6H), 2.84-2.58 (m, 4H), 1.40-1.19 (m, 6H). ESMS calc. ( $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 304.10; hallado: 303 (M-H) $^+$ .



5 [0095]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.15-3.40 (m, 6H), 2.00-1.01 (m, 14H). ESMS calc. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 342.12; hallado: 341 (M-H) $^+$ .

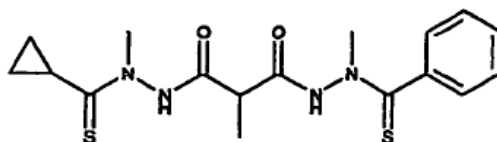


[0096]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.90-3.18 (m, 6H), 2.11-0.91 (m, 10H). ESMS calc. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 314.09; hallado: 313 (M-H) $^+$ .



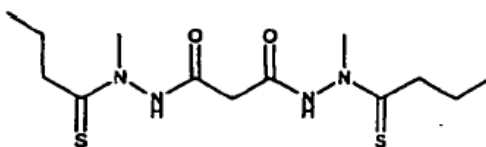
10

[0097]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.08-9.01 (m, 2H), 3.68-3.20 (m, 6H), 2.69-1.12 (m, 16H). ESMS calc. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 356.13; hallado: 355 (M-H) $^+$ .

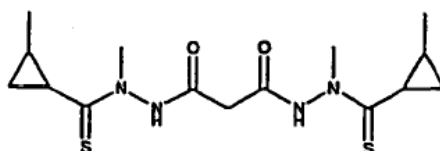


15

[0098]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.22-9.41 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 5H), 3.82-3.02 (m, 6H), 2.38-0.82 (m, 7H). ESMS calc. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 364.10; hallado: 363 (M-H) $^+$ .



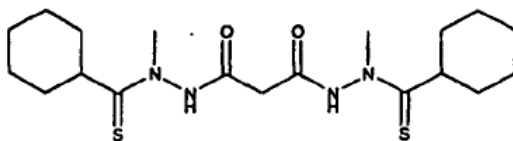
[0099]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03-9.02 (m, 2H), 3.71-3.42 (m, 6H), 2.80-0.81 (m, 16H). ESMS calc. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 332.13; hallado: 331 (M-H) $^+$ .



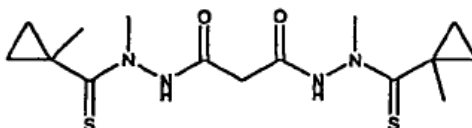


ES 2 395 141 T3

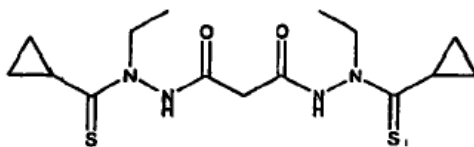
[0100]  $^1\text{H}$  MR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78-3.08 (m, 6H), 1.90-0.81 (m, 18H). ESMS calc. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 356.13; hallado: 355 (MH) $^+$ .



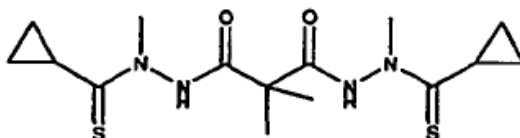
5 [0101]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00-8.79 (m, 2H), 3.65-3.07 (m, 6H), 2.79-1.08 (m, 24H). ESMS calc. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 412.20; hallado: 411 (M-H) $^+$ .



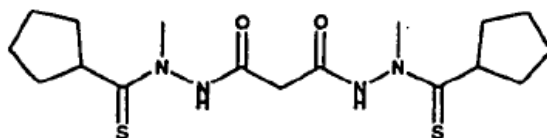
[0102]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.79 (br, 2H), 3.79-3.41 (m, 6H), 1.60-0.75 (m, 18H). ESMS calc. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 356.13; hallado: 355 (M-H) $^+$ .



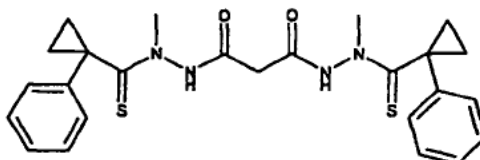
10 [0103]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03-9.14 (m, 2H), 4.21-3.39 (m, 4H), 2.20-0.76 (m, 18H). ESMS calc. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 356.13; hallado: 355 (M-H) $^+$ .



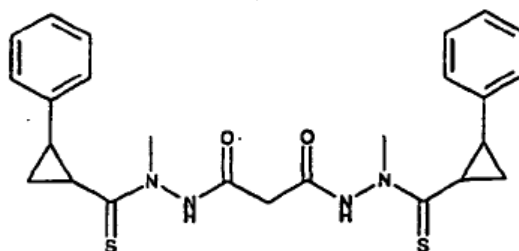
[0104]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (br, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.95 (m, 6H), 1.96-0.81 (m, 10H). ESMS calc. ( $\text{C}_2\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 440.13; hallado: 439 (M-H) $^+$ .



15 [0105]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.09-8.95 (m, 2H), 3.78-3.05 (m, 6H), 2.04-1.22 (m, 20H). ESMS calc. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 384.17; hallado: 383 (M-H) $^+$ .



20 [0106]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.09-8.51 (m, 2H), 7.41-7.01 (m, 10H), 3.62-3.02 (m, 6H), 1.78-1.03 (m, 10H). ESMS calc. ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 480.17; hallado: 479 (M-H) $^+$ .



[0107]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.09-8.81 (m, 2H), 7.51-7.11 (m, 10H), 3.80-3.06 (m, 6H), 2.92-1.53 (m, 10H). ESMS calc. ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ): 480.17; hallado: 479 (M-H) $^+$ .

## 5 Ejemplo 7

El Compuesto (1) Potencia la Actividad Anti-Cáncer de Paclitaxel *in vivo* (modelo de Injerto Heterólogo Humano: Carcinoma Humano de Mama MDA-435 en ratones desnudos).

Procedimiento General de Estudio Anti-Tumor *in vivo*.

10 [0108] El efecto potenciador anti-cáncer *in vivo* de los compuestos novedosos fue valorado en ratones con tumores utilizando el ensayo de inhibición de crecimiento del tumor. Fueron implantadas células tumorales mediante inyección subcutánea de una suspensión de células tumorales en el costado de un ratón. El tratamiento del tumor con un compuesto experimental y Paclitaxel empezó después de que el tumor se hubiera establecido (el volumen era de 150  $\text{mm}^3$ ). Al animal se le administró un programa de inyecciones múltiples siguiendo la ruta IV de administración. Los tumores fueron medidos dos veces a la semana. Durante el curso de este ensayo, los animales fueron supervisados  
15 diariamente respecto a signos de toxicidad incluyendo pérdida de peso.

Procedimiento detallado de Estudio Anti-Tumor MDA-435 (Carcinoma de Mama Humano)

20 [0109] Se preparó un medio suplementado a partir de 50% DMEM/Dulbecco Modified Eagle Medium (Alta Glucosa), 50 % RPMI 1640, 10% FBS/Suero Fetal Bovino (Hibridoma Ensayado; Filtrado Estéril), 1% L-Glutamina, 1% Penicilina-Estreptomicina, 1% MEM Piruvato Sódico y 1% MEM Amino Ácidos no Esenciales. FBS fue obtenido de Sigma Chemical Co, y otros ingredientes fueron obtenidos de Invitrogen Life Technologies, (USA). El medio suplementario se calentó a 37°C y 50 ml de medio se añadieron a un matraz de cultivo de tejido de 175  $\text{cm}^2$ .

25 [0110] Las células utilizadas en el ensayo fueron MDA-435 (Carcinoma de Mama Humano de American Type Culture Collection). Se retiró 1 vial de células MDA-435 del stock de células congeladas en nitrógeno líquido. El vial congelado de células fue inmediatamente colocado en un baño de agua a 37 °C y agitado suavemente hasta descongelarse. El vial congelado fue limpiado con etanol 70% y las células fueron inmediatamente pipeteadas dentro de un matraz de cultivo de tejido de 175  $\text{cm}^2$  conteniendo el medio suplementado. Las células fueron incubadas durante la noche y el medio se retiró y sustituyó con medio suplementado fresco al día siguiente. El matraz fue incubado hasta que el matraz llegó al 90% de confluencia. Esto llevó 5-7 días.

30 [0111] El matraz fue lavado con 10 ml de solución salina buffer fosfato (PBS) estéril a temperatura ambiente. Las células fueron tripsinizadas mediante la adición de 5 ml de Tripsina-EDTA caliente (Invitrogen) al matraz de células. Las células fueron entonces incubadas durante 2-3 minutos a 37°C hasta que las células empezaron a desprenderse de la superficie del matraz. Un volumen similar de medio suplementado (5 ml) fue añadido al matraz. Todas las células fueron recogidas en un tubo de 50 ml, y centrifugadas a 1000 RPM durante 5 minutos a 20°C. El sobrenadante fue aspirado y la pastilla de células fue re-suspendida en 10 ml de medio suplementado y las células fueron contadas. 1-3 millones de células/matraz fueron cultivadas en 5-7 matraces de cultivo de tejido (175  $\text{cm}^2$ ). Cada matraz contenía 50 ml de medio  
35 suplementado. Los matraces fueron incubados hasta 90% de confluencia. El método de cultivo fue repetido hasta que hubieron crecido suficientes células para la implantación del tumor.

40 [0112] Se siguieron los procedimientos anteriores para tripsinizar y centrifugar las células. El sobrenadante fue aspirado y la pastilla de células fue re-suspendida en 10 ml de PBS estéril y las células fueron contadas. Las células fueron centrifugadas y luego resuspendidas con el volumen apropiado de PBS estéril para la inyección de un número correcto de células necesarias para la implantación del tumor. En el caso de MDA-435, 100 millones de células fueron suspendidas con 2.0 ml de PBS estéril hasta una concentración final de 50 millones de células/ml a fin de inyectar 5 millones de células en 0,1 ml/ratón.

45 [0113] Se obtuvieron ratones (CD-1 nu/nu) de Charles River Laboratories; nomenclatura: CRI:CD-1-nuBr, Edad: 6-8 semanas. Los ratones se dejaron aclimatar durante 1 semana antes de ser usados en un procedimiento experimental.

5 [0114] La implantación de la suspensión de células tumorales MDA-435 se llevó a cabo en el cuerpo adiposo del ratón hembra CD-1 nu/nu. Este cuerpo adiposo está localizado en las vísceras abdominales ventrales del ratón. Las células tumorales fueron implantadas subcutáneamente en el cuerpo adiposo localizado en el cuadrante derecho del abdomen en la juntura de los huesos del coxis (hueso pélvico) y de los huesos femorales (fémur). 5 millones de células MDA-435 en 0,1 ml de PBS estéril fueron inyectadas utilizando aguja 27 G (1/2 pulgada). Los tumores de MDA-435 se desarrollaron 2-3 semanas después de la implantación.

[0115] Se prepararon soluciones madre de compuestos disolviendo el compuesto en una mezcla 50:50 de EtOH y Cremophor EL (Polyoxyl 35 Castor Oil, BASF, Alemania). Esta solución madre en 50% EtOH/ 50% CrEL fue sonicada en un baño ultrasónico de agua hasta que todo el polvo se disolvió.

10 [0116] Preparación de Solución de Dosificación para Administración del Componente: la solución madre de compuesto fue diluida 1:10 con D5W (5% Dextrosa en Agua, Abbot Laboratories, USA). : 1) 2.0 ml de solución dosificadora de 2.5 mg/ml de Compuesto (1) se prepararon diluyendo 0.2 ml de 25 mg/ml de Compuesto de solución madre con 1.8 ml de 100% D5W; y 2) una solución dosificadora que comprende 1.5 mg/ml de Paclitaxel (obtenida de Sigma Chemical Co.) y 2.5 mg/ml de Compuesto (1) fue obtenida mezclando 0.2 ml de una solución madre 50% EtOH/ 50% CrEL conteniendo 25 mg/ml de Compuesto (1) y 15 mg/ml de Paclitaxel con 1.8 ml de solución 100% D5W. La formulación final para la solución dosificadora fue de 5% EtOH, 5% CrEL, 4.5% Dextrosa, y 85.5% agua.

15 [0117] La Solución de Dosificación (Volumen de Dosificación: 0.01 ml/gram =10 ml/kg) fue inyectada intravenosamente en los ratones con tumor de mama humano MDA-435.

PROTOCOLO

20 [0118]

Ratones: CD-1 nu/nu hembra (n=5/grupo)

Tumor: MDA-435 (Carcinoma Humano de Mama)

Implantación:  $5 \times 10^6$  células/ratón

Formulación: 5% Cremophor EL, 5% etanol, y 4.5% solución de glucosa en agua.

25 Vía de administración: inyección de bolo intravenoso

Programa de dosificación: 4 semanalmente.

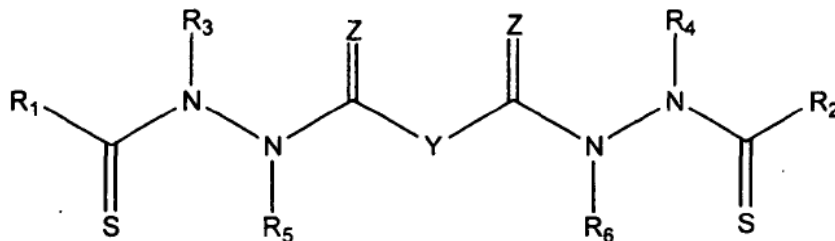
Grupo	Tratamiento de Medicación (Dosis)
1	Solamente vehículo
2	Paclitaxel (15 mg/kg)
3	Compuesto (1) 25 (mg/kg)
4	Paclitaxel (15mg/kg) + Compuesto (1) (25 mg/kg)

30 RESULTADOS

35 [0119] La figura 1 muestra los efectos del Compuesto (1) en la potenciación de la actividad anti-tumor de Paclitaxel (Taxol). Como se aprecia en la figura 1, el Compuesto (1) potenció significativamente la actividad anti-tumor del Paclitaxel en el tumor de mama humano MDA-435 en ratas desnudas. La figura 2 muestra los efectos del Compuesto (1) y el Paclitaxel en el peso corporal de ratas desnudas portadoras de tumor de mama humano MDA-435. Como se ve en la figura 2, el Compuesto (1) potenció significativamente la actividad anti-tumor de Paclitaxel sin aumentar la toxicidad.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Y es un enlace covalente, grupo fenileno o grupo hidrocarbilo de cadena recta sustituido o no sustituido, o, Y junto con ambos grupos >C=Z a los que está unido, es un grupo aromático sustituido o no sustituido;

10

R<sub>1</sub> es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático sustituido;

15

R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico no aromático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido, o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> tomados junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, y/o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tomados juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente fusionado a un anillo aromático;

R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub> son independientemente -H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;

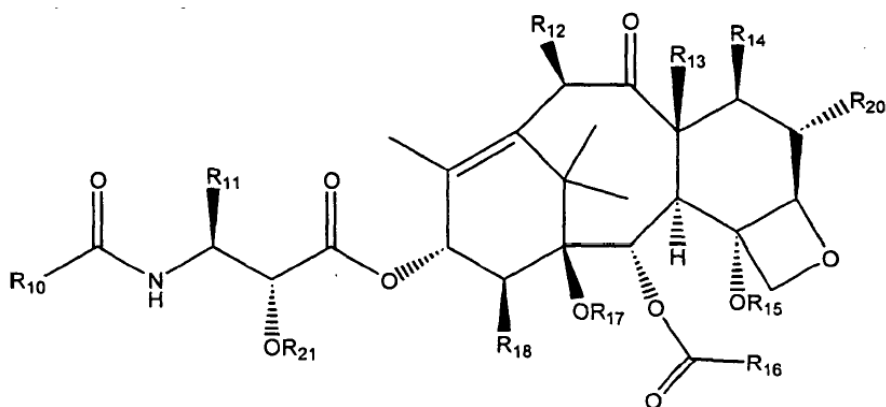
y Z es =O o =S;

20

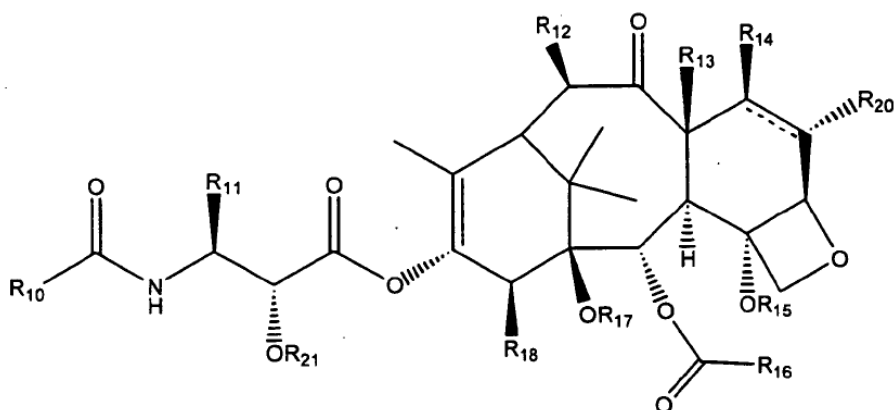
para uso en el tratamiento de melanoma o cáncer de riñón por administración de dicho compuesto, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel.

25

2. Compuesto para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en el que la administración de dicho compuesto es en un momento diferente a, y en una composición farmacéutica separada de, el paclitaxel o análogo de paclitaxel.
3. Compuesto para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en el que la administración de dicho compuesto es simultáneamente con pero en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.
4. Compuesto para uso como se reivindica en la Reivindicación 1, en el que la administración de dicho compuesto es en la misma composición farmacéutica que el paclitaxel o análogo de paclitaxel.
5. Compuesto para uso como se reivindica en las Reivindicaciones 1-4, en el que el análogo de paclitaxel está representado por una fórmula estructural seleccionada de



o



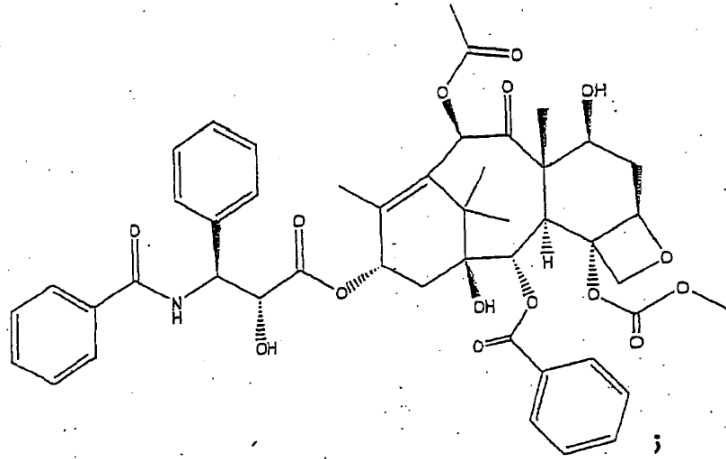
en la que:

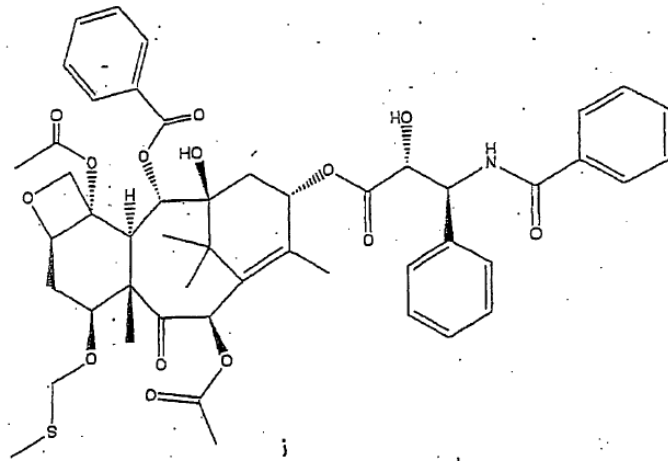
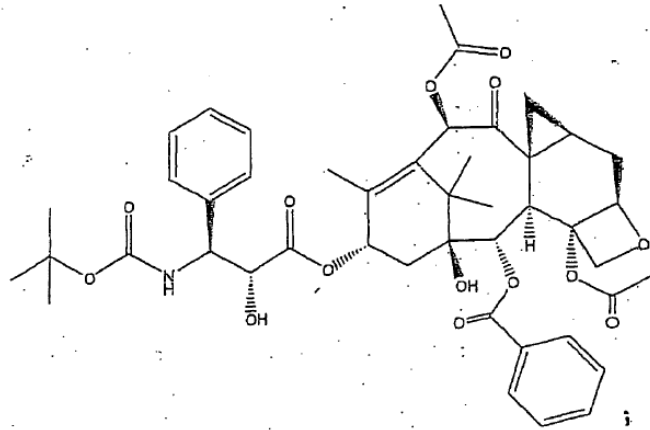
- 5  $R_{10}$  es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, -SR<sub>19</sub>, -NHR<sub>19</sub> o -OR<sub>19</sub>;
- $R_{11}$  es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo arilo o un grupo arilo sustituido;
- $R_{12}$  es -H, -OH, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior), -S-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior);
- 10  $R_{13}$  es -H, -CH<sub>3</sub>, o tomado junto con  $R_{14}$ , -CH<sub>2</sub>-;
- $R_{14}$  es -H, -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior sustituido, O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-(alquilo inferior), -O-CH<sub>2</sub>-S-(alquilo inferior) o tomado junto con  $R_{20}$ , un doble enlace;
- 15  $R_{15}$  -H, acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiometilo, -C(O)-O(alquilo inferior), -C(O)-O(alquilo inferior sustituido), -C(O)-NH(alquilo inferior) o -C(O)-NH(alquilo inferior sustituido);
- $R_{16}$  es fenilo o fenilo sustituido;
- $R_{17}$  es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, (alcoxi inferior)metilo o (alquilo inferior)tiometilo;
- 20  $R_{18}$  -H, -CH<sub>3</sub> o tomado junto con  $R_{17}$  y los átomos de carbono a los que  $R_{17}$  y  $R_{18}$  están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis elementos;
- $R_{19}$  es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido;
- $R_{20}$  es -H o un halógeno; y
- $R_{21}$  es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo inferior o acilo inferior sustituido,

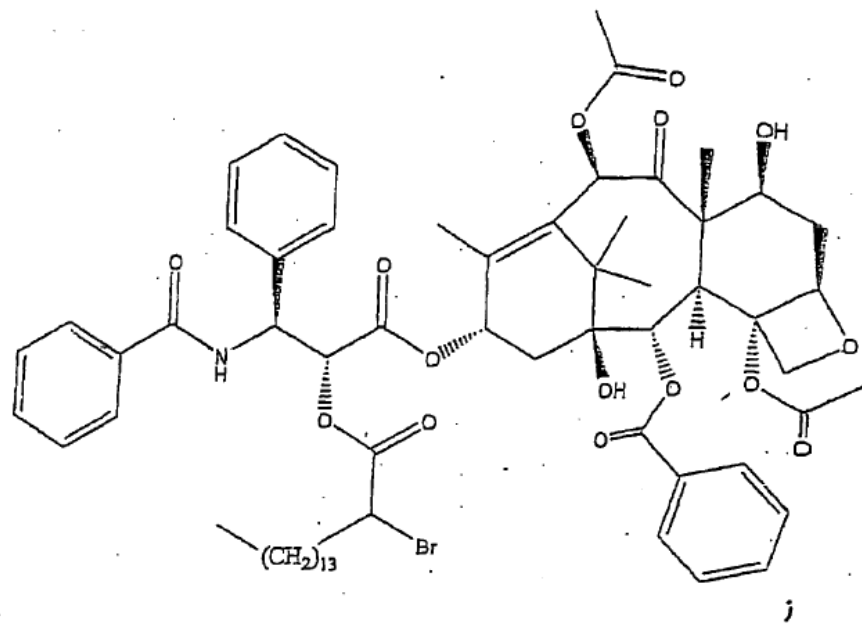
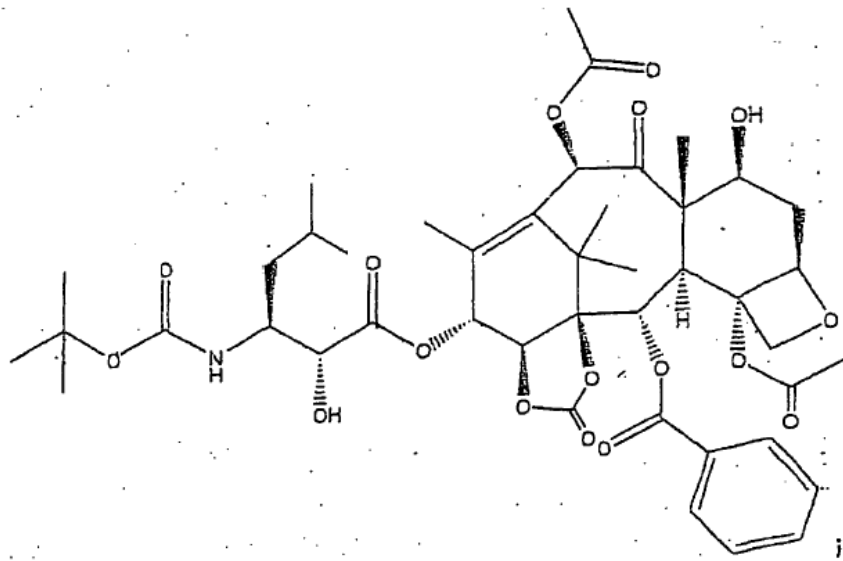
en la que el término alquilo inferior se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> o un grupo alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

6. Compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que el análogo de paclitaxel está representado por una fórmula estructural seleccionada de:

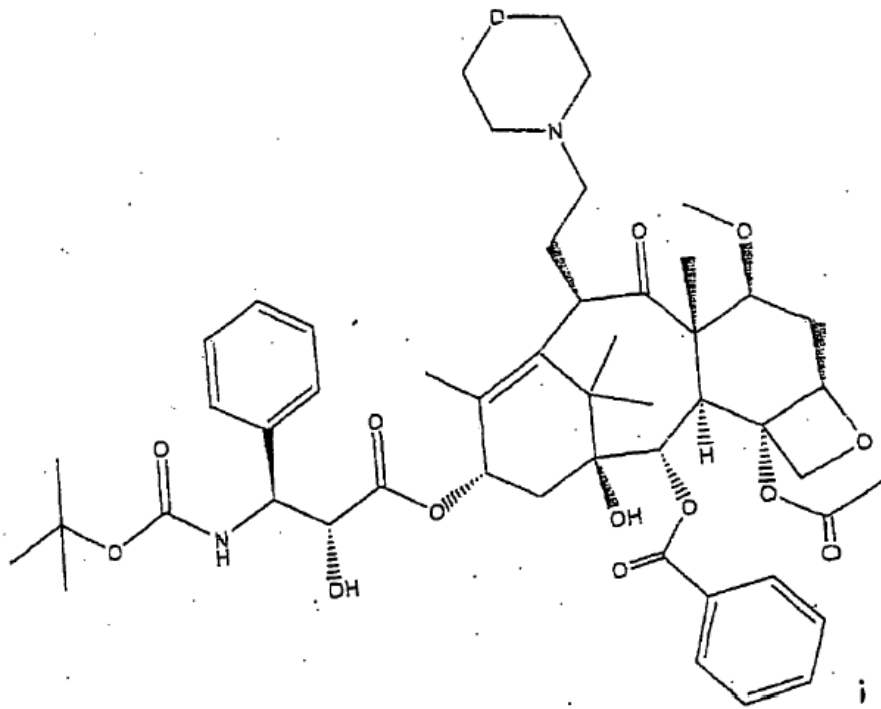
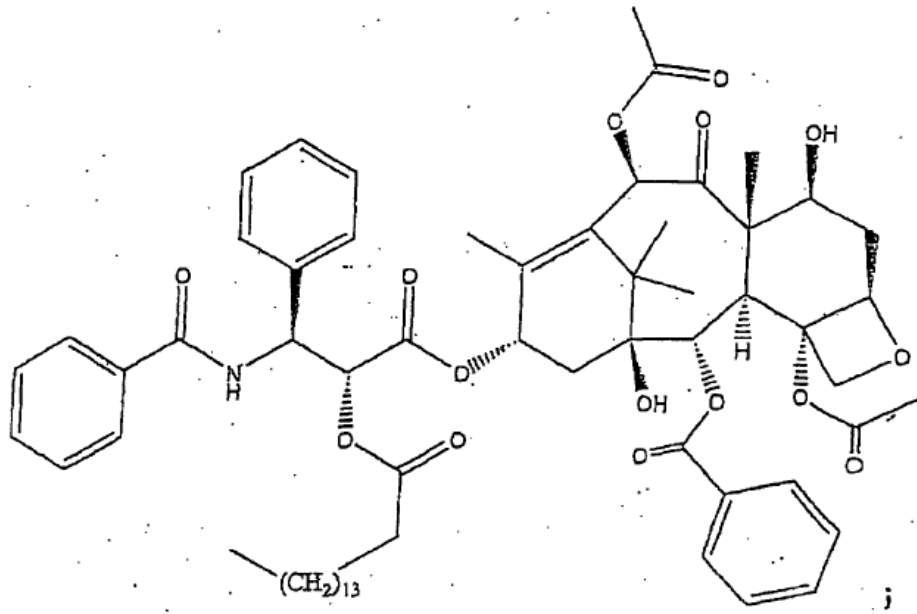
5

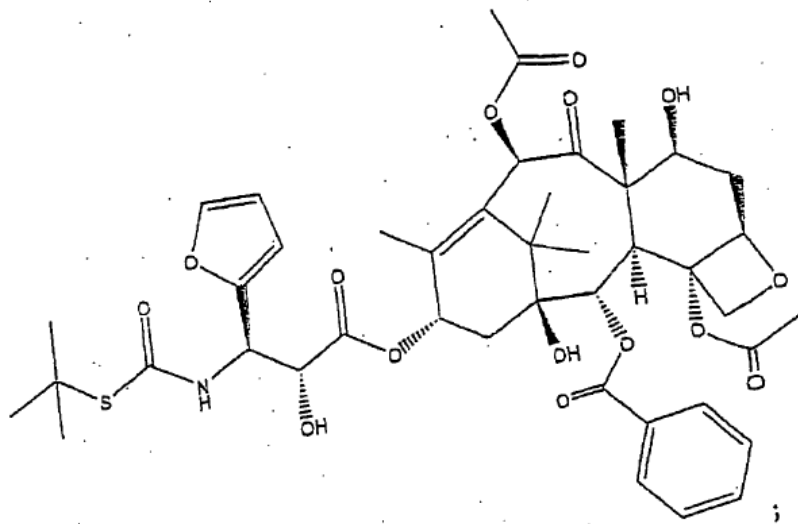
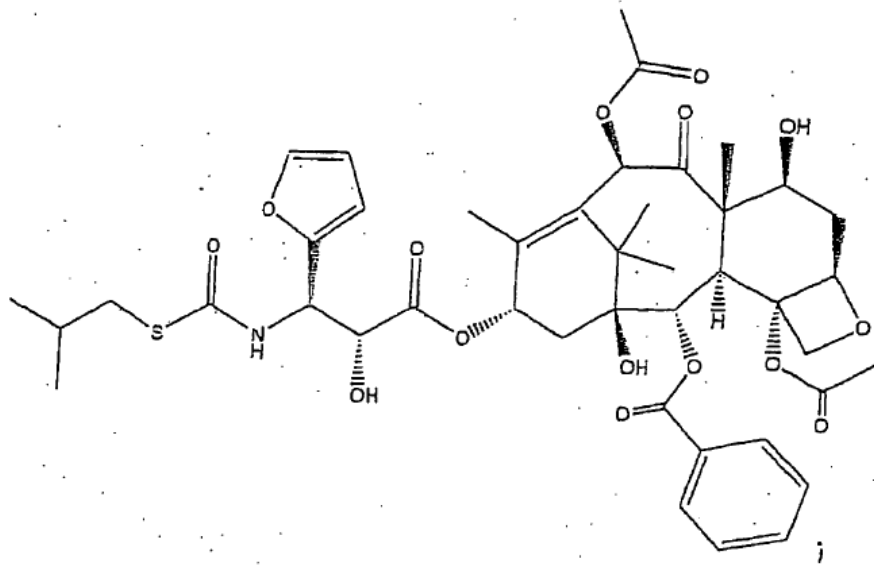


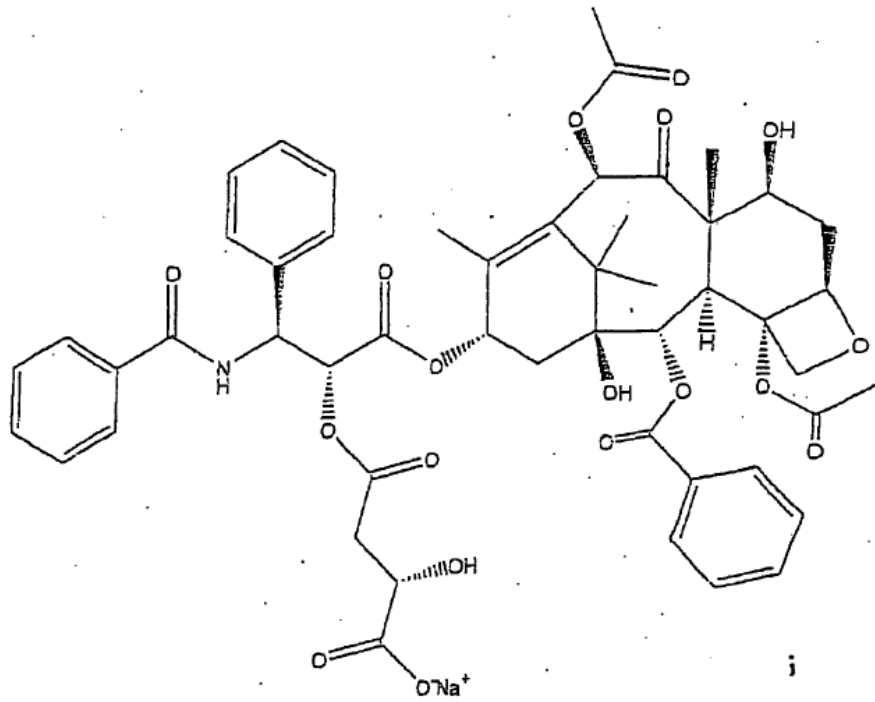
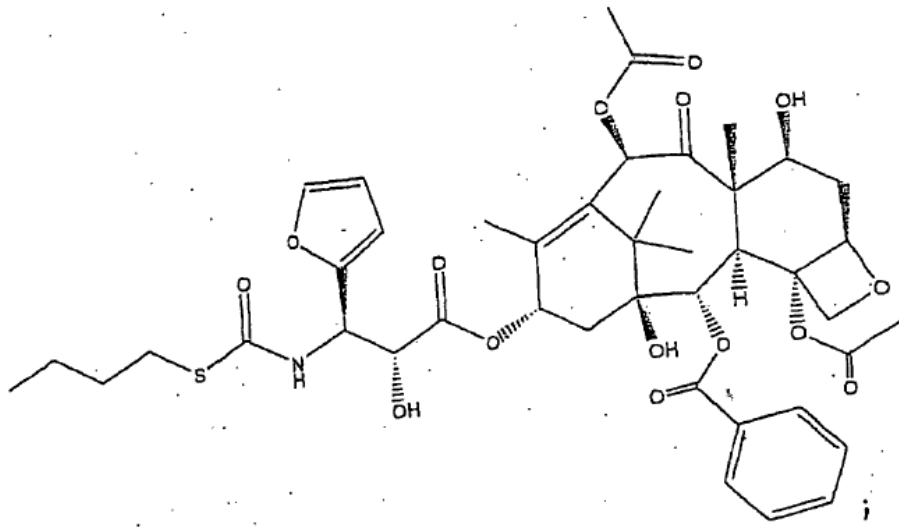


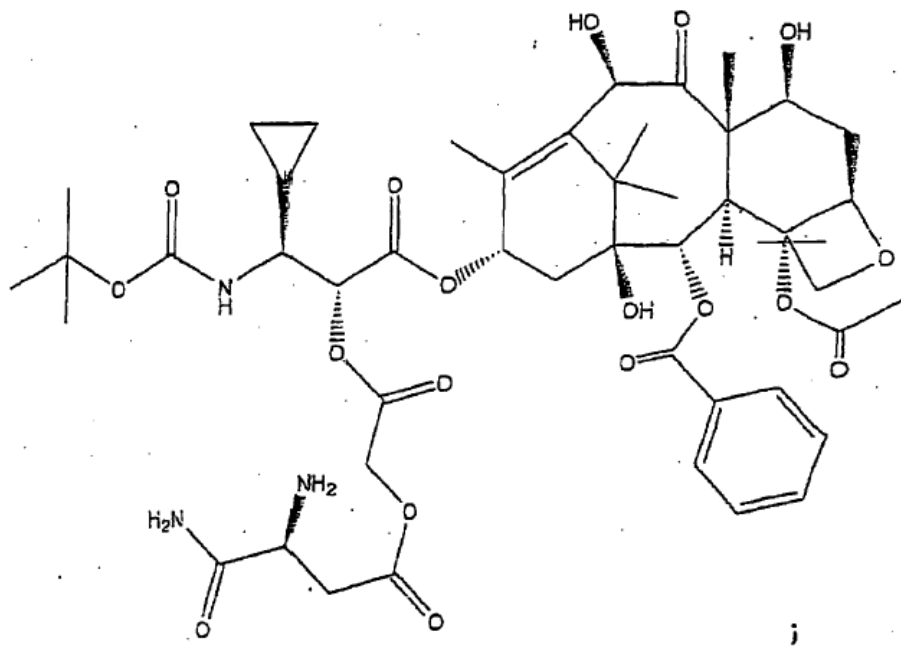
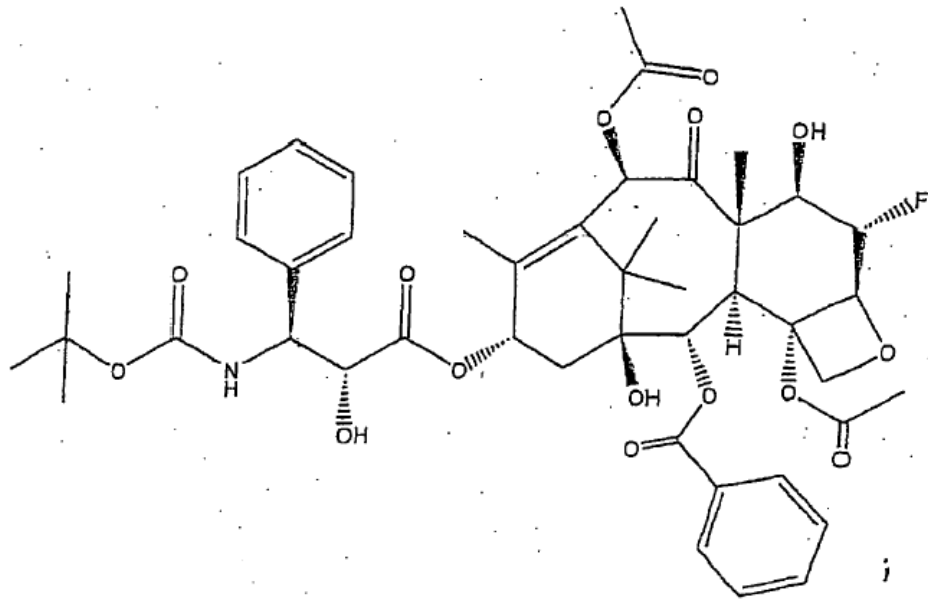


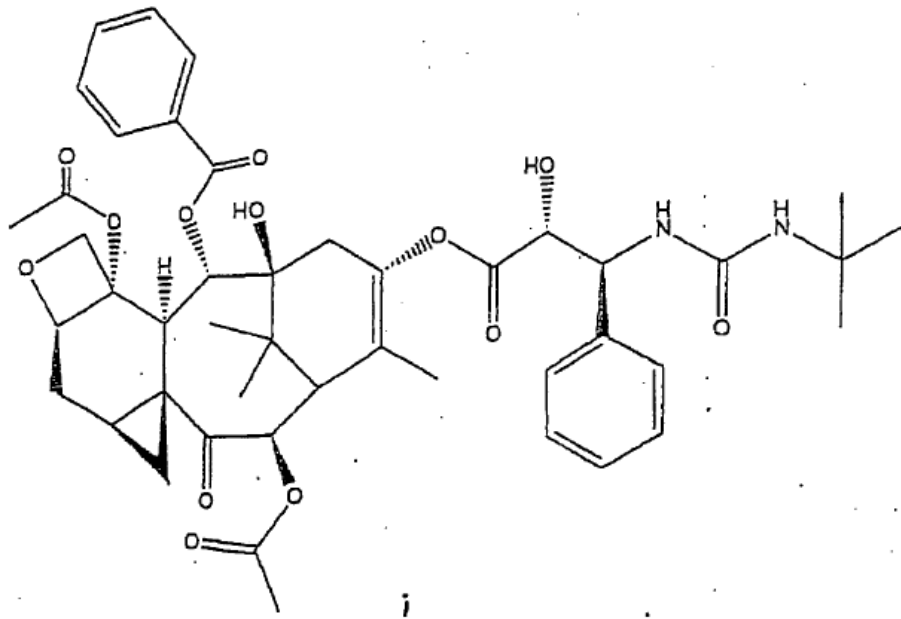
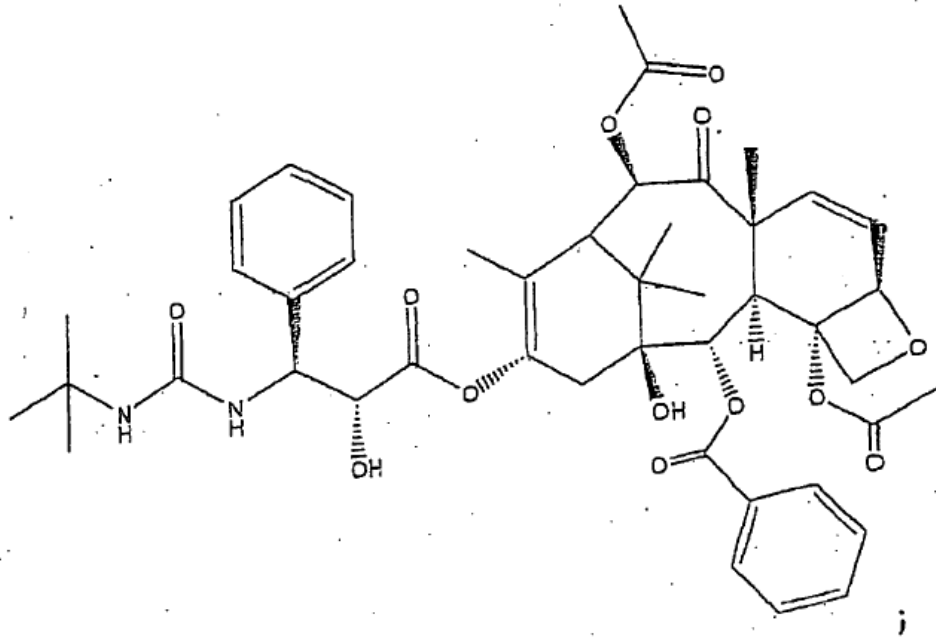


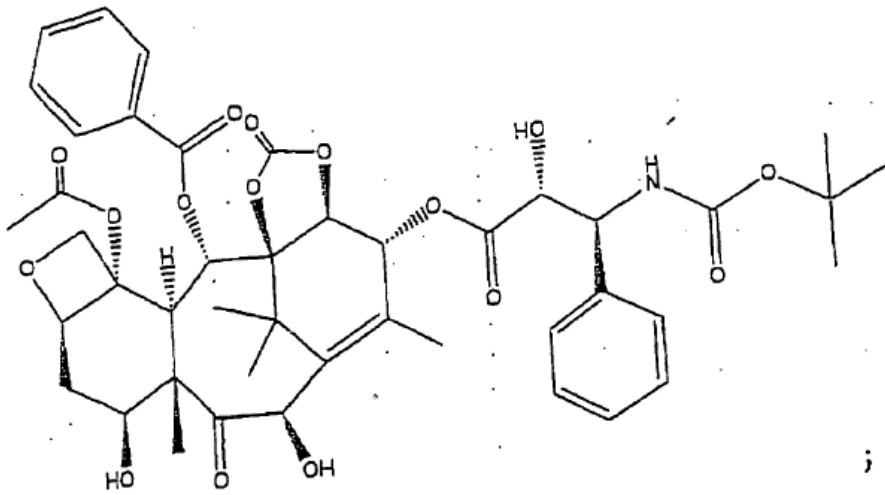
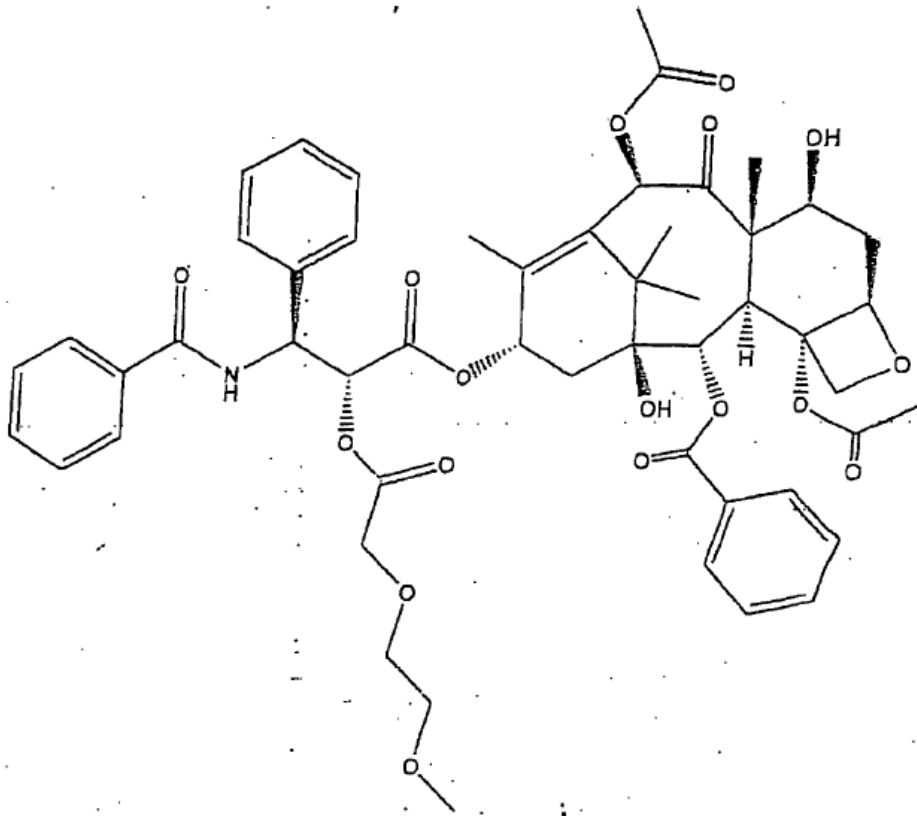


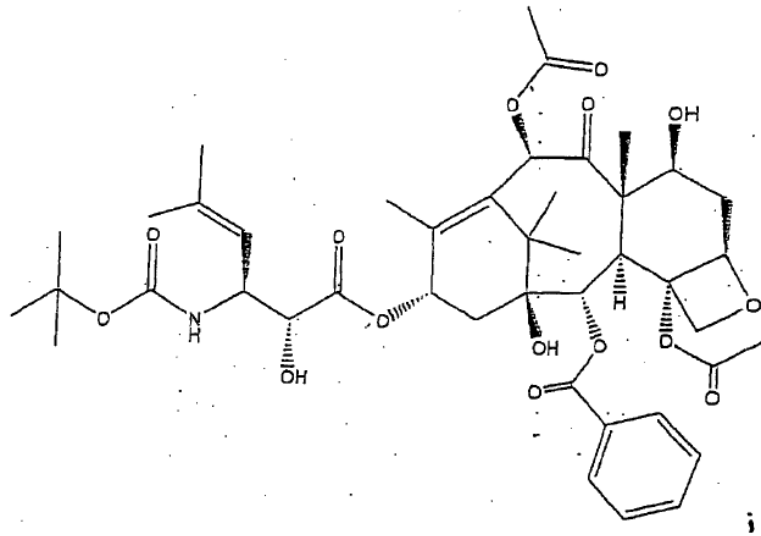
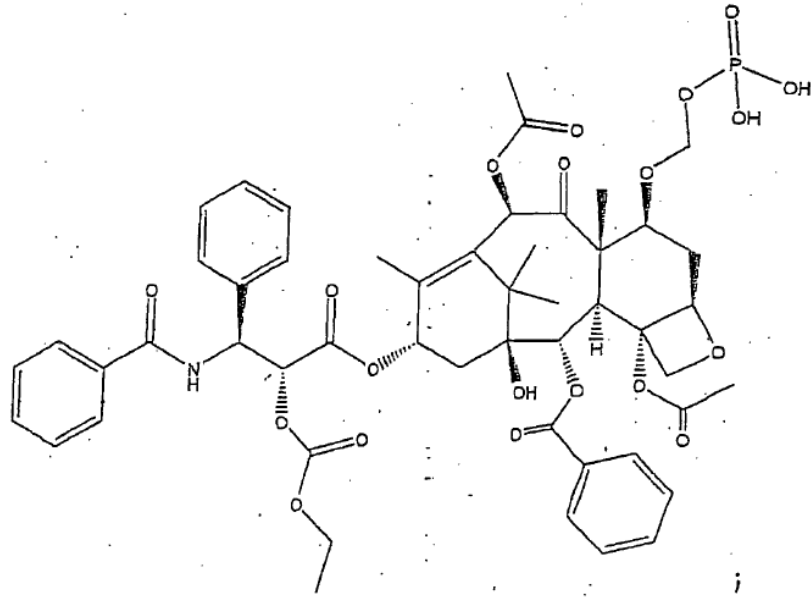


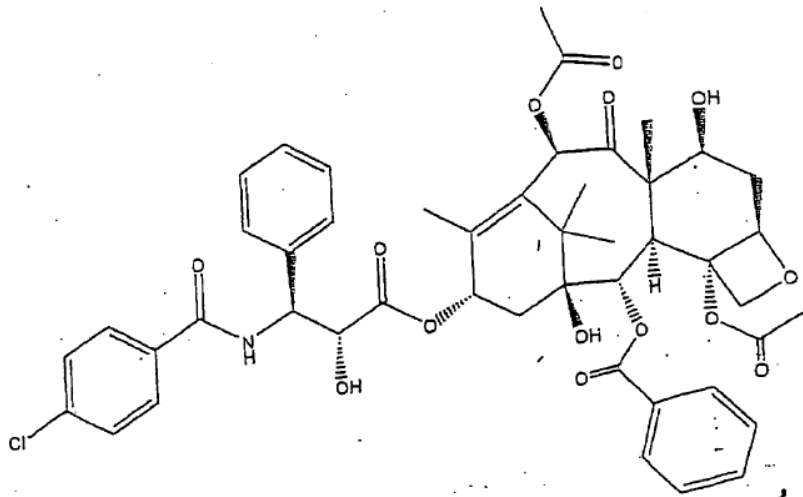
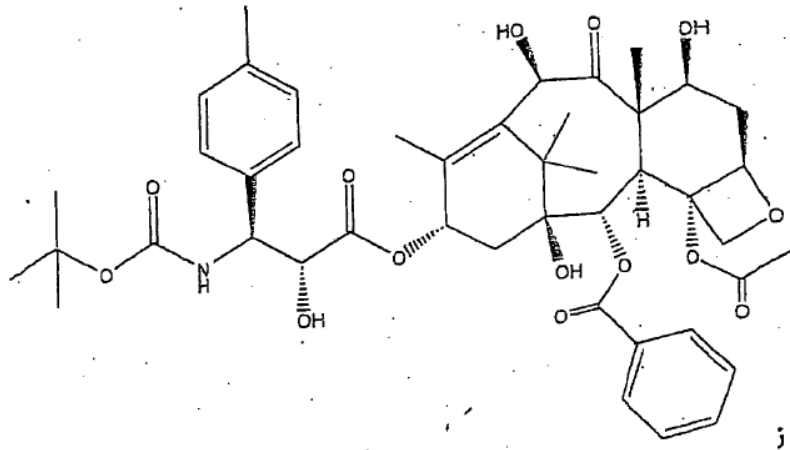








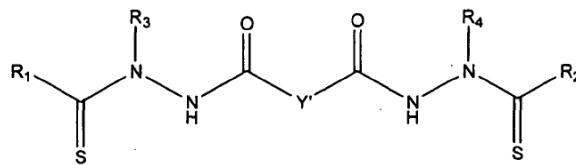




o docetaxel.

5

7. Compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Y' es un enlace covalente o  $-CR_7CR_8-$ ; y

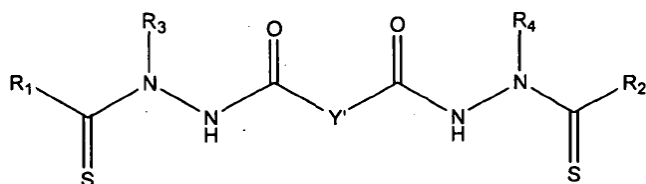
10

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente -H, un grupo alifático o alifático sustituido, o R<sub>7</sub> es -H y R<sub>8</sub> es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, tomados juntos, son un grupo alquileo sustituido o no sustituido C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen en la Reivindicación 1.



8. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7 donde  $R_1$  y  $R_2$  son ambos un grupo alifático o grupo alifático sustituido y  $R_3$  y  $R_4$  son ambos un grupo alquilo de cadena recta o ramificada  $C_1-C_{20}$ , un grupo alquilo de cadena recta o ramificada  $C_1-C_{20}$  sustituido, un grupo alquilo cíclico  $C_3-C_8$  o un grupo alquilo cíclico  $C_3-C_8$  sustituido.
- 5 9. Compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 7 donde  $R_1$  y  $R_2$  son ambos alquilo cíclico  $C_3-C_8$  o alquilo cíclico  $C_3-C_8$  sustituido y  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo, etilo, fenilo o tienilo.
10. Compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

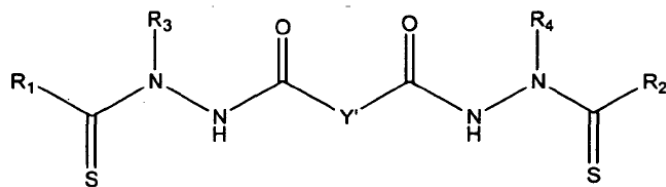
$Y'$  es un enlace covalente o  $-CR_7R_8-$ ;

$R_1$  y  $R_2$  son ambos un grupo alifático sustituido o no sustituido;

$R_3$  y  $R_4$  son ambos  $-H$ , metilo o etilo; y

$R_7$  es  $-H$  y  $R_8$  es  $-H$  o metilo.

11. Compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):



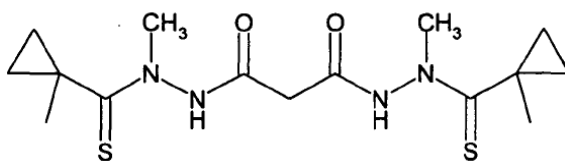
(V)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que  $Y'$  es un enlace covalente o  $-CR_7R_8-$ : y en el que

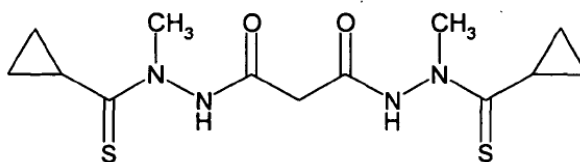
- a)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos ciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;
- b)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos ciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos etilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;
- c)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos ciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  es metil y  $R_8$  es  $-H$ ;
- d)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1-metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $Y'$  es enlace;
- e)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;
- f)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  es metilo y  $R_8$  es  $-H$ ;
- g)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  es etilo y  $R_8$  es  $-H$ ;
- h)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  es *n*-propil y  $R_8$  es  $-H$ ;
- i)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos metilo;
- j)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos etilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;
- k)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 1- metilciclopropilo;  $R_3$  es metilo y  $R_4$  es etilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;
- l)  $R_1$  y  $R_2$  son ambos 2- metilciclopropilo;  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo;  $R_7$  y  $R_8$  son ambos  $-H$ ;

- m) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 2-fenilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- n) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos 1-fenilciclopropilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- o) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclobutilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- p) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclopentilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- q) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclohexilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- r) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos ciclohexilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- s) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- t) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos t-butilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- u) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos fenilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- v) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos t-butilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H;
- w) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos etilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H; o
- x) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos n-propilo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos metilo; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son ambos -H.

12. Compuesto para uso como se reivindica en la Reivindicación 10 o Reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (V) está representado por la siguiente fórmula estructural:



o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 13. Compuesto para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 12 donde el análogo de paclitaxel es docetaxel.
- 14. Compuesto para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el uso es para tratar melanoma.
- 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 7 a 12 para la producción de un medicamento para administración, en la misma o separada composición farmacéutica, con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 5, 6 y 13, para tratar melanoma o cáncer renal.
- 16. Uso como se reivindica en la Reivindicación 15, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, en un momento diferente a y en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.
- 17. Uso como se reivindica en la Reivindicación 15, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, simultáneamente con pero en una composición farmacéutica separada del paclitaxel o análogo de paclitaxel.

18. Uso como se reivindica en la Reivindicación 15, en el que el medicamento es para administración con paclitaxel o un análogo de paclitaxel, en la misma composición farmacéutica que el paclitaxel o análogo de paclitaxel.
19. Uso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, en el que el uso es en tratamiento de melanoma.

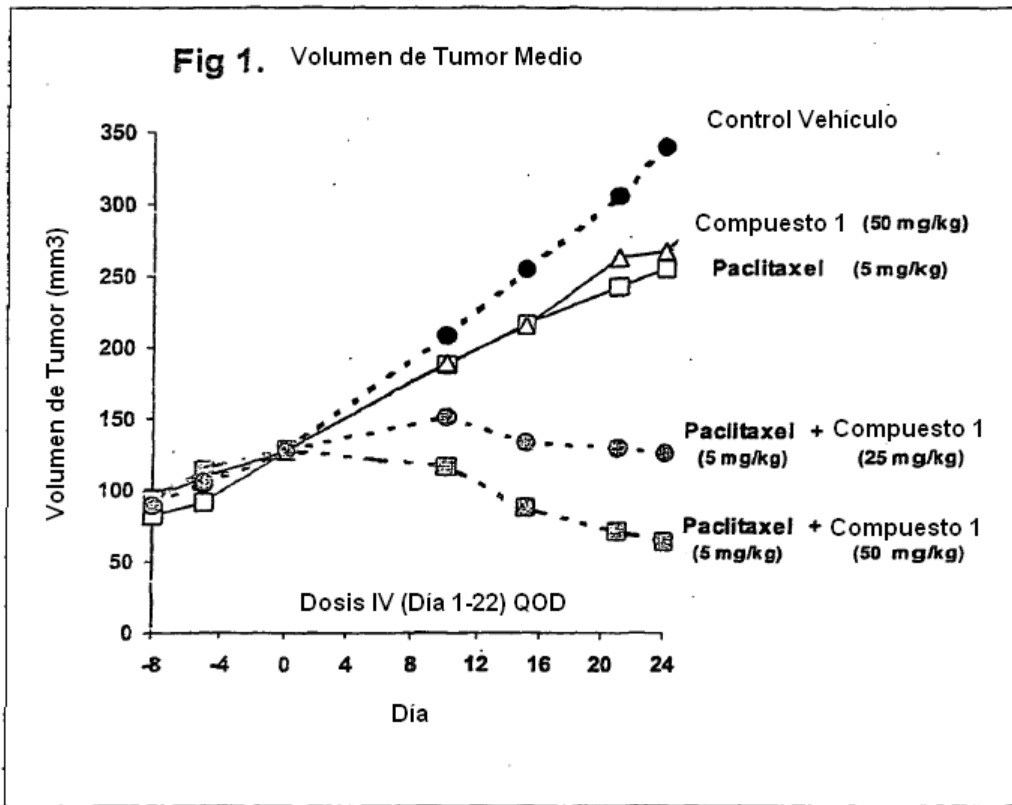


Figura 1

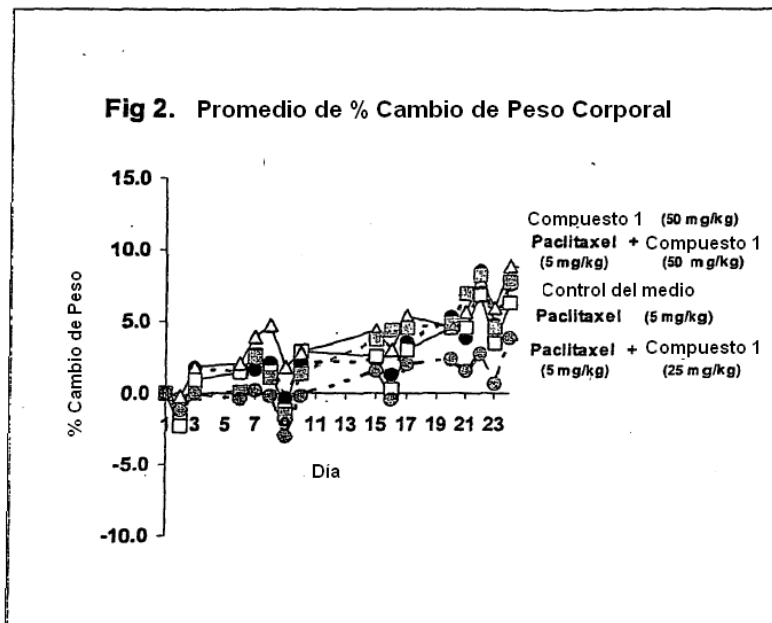


Figura 2

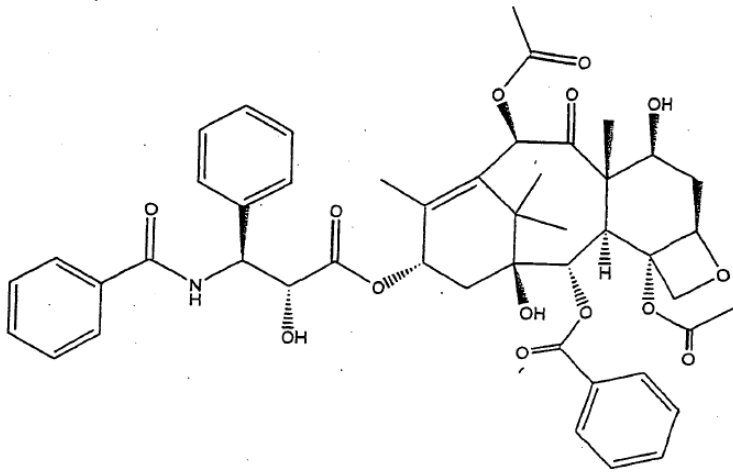


Figura 3

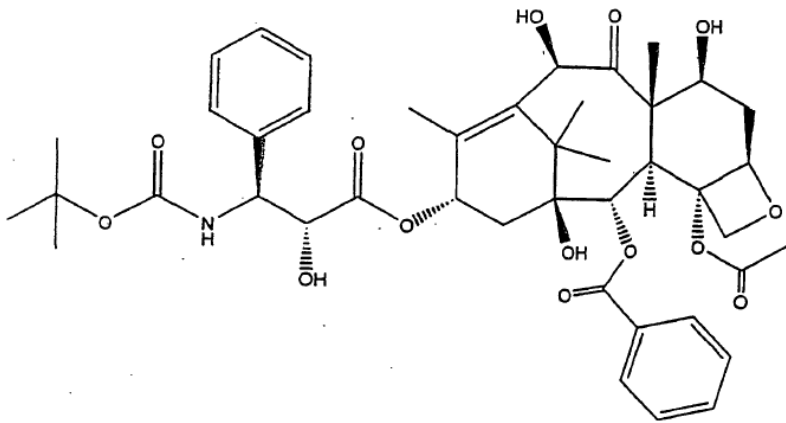


Figura 4

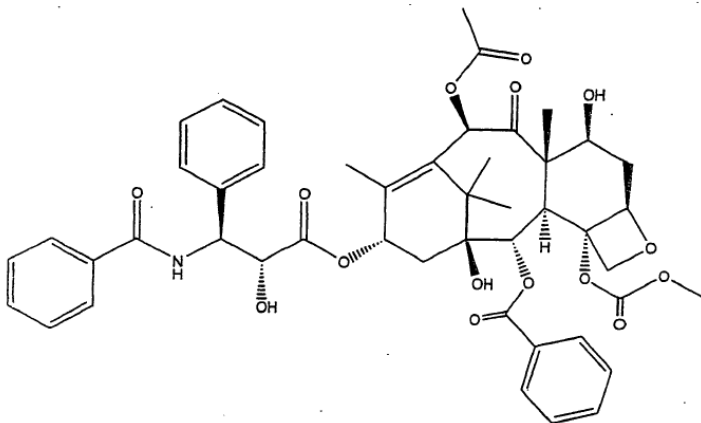


Figura 5

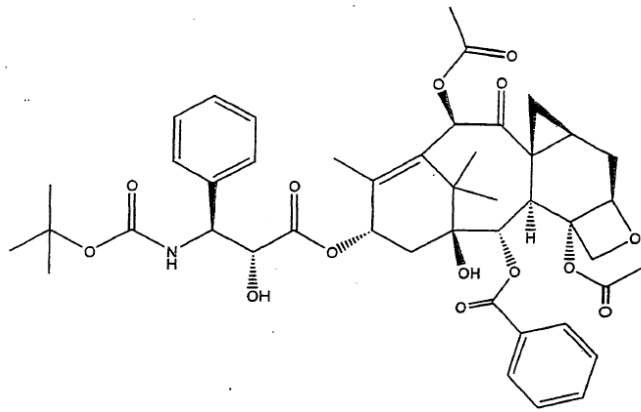


Figura 6

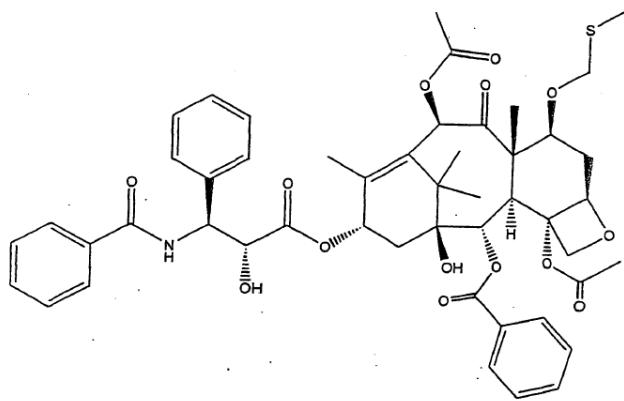


Figura 7

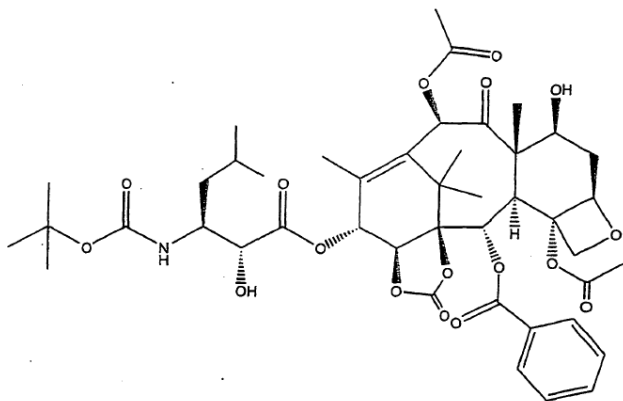


Figura 8

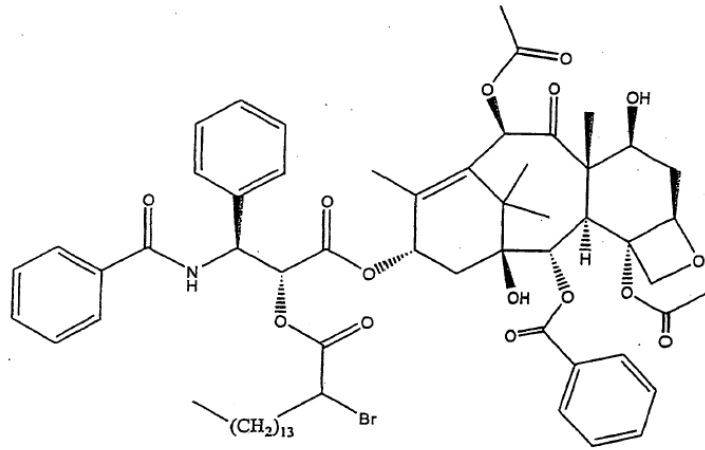


Figura 9

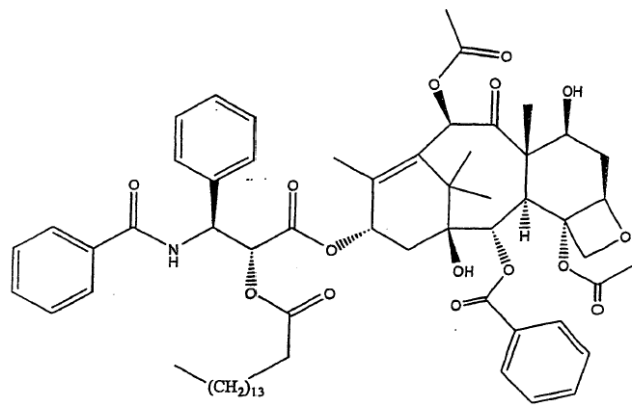


Figura 10

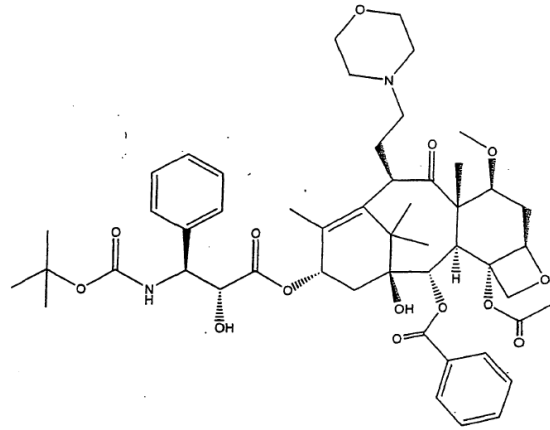


Figura 11

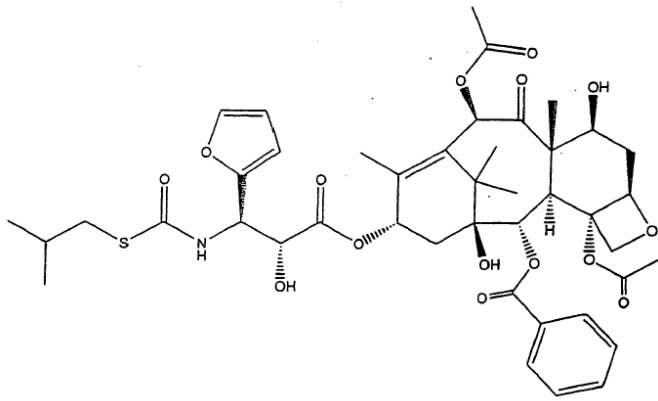


Figura 12

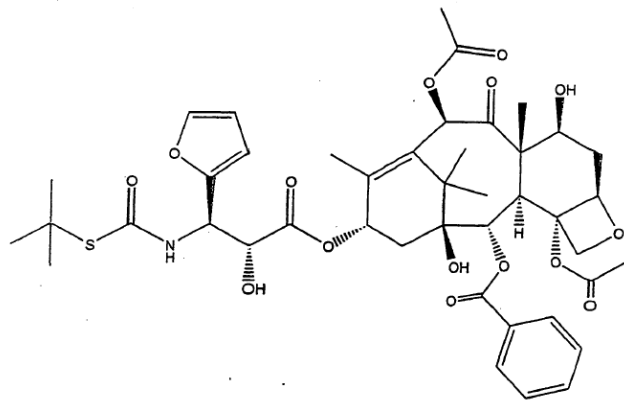


Figura 13



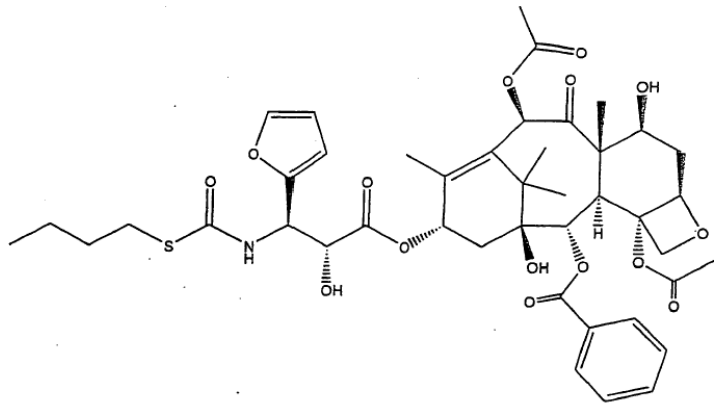


Figura 14

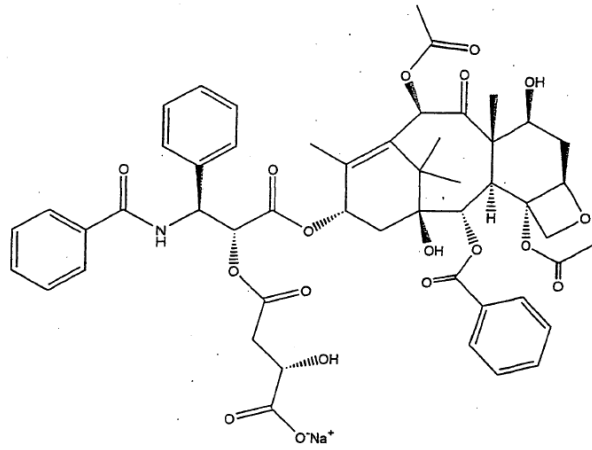


Figura 15

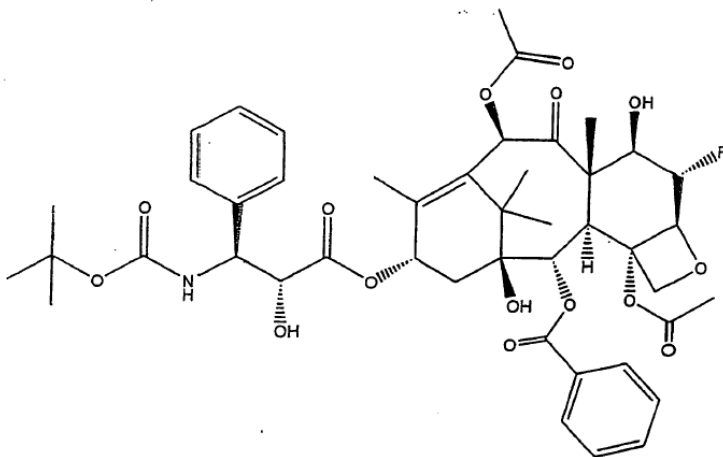


Figura 16

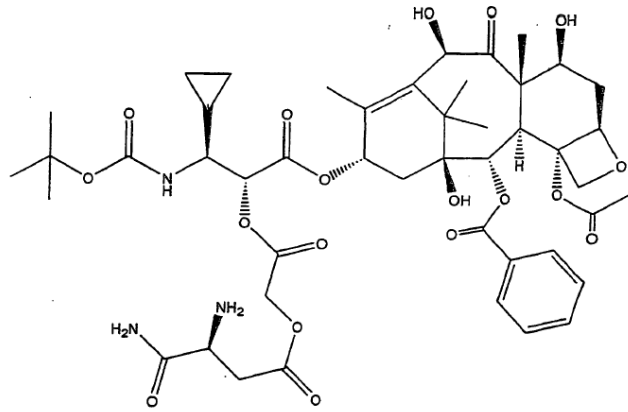


Figura 17

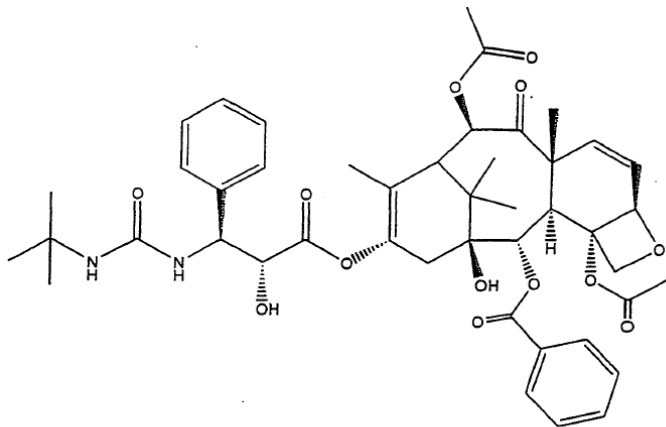


Figura 18

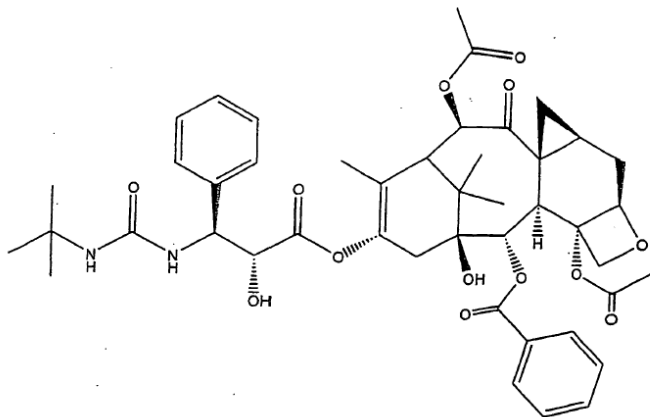


Figura 19

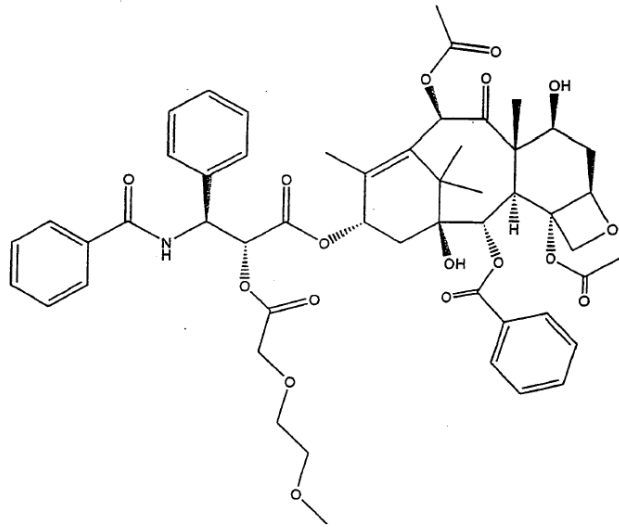


Figura 20

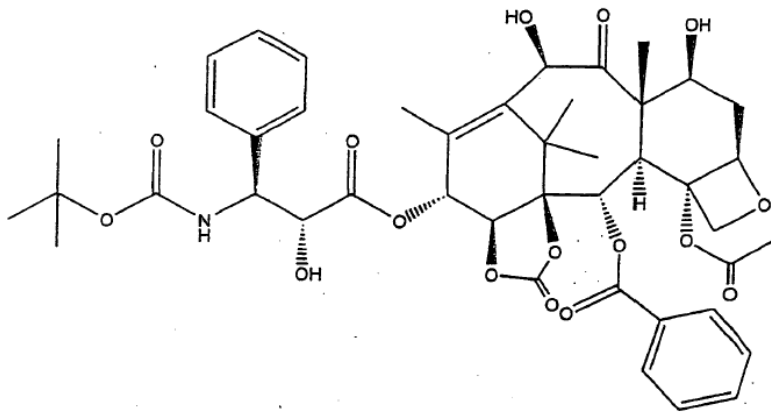


Figura 21

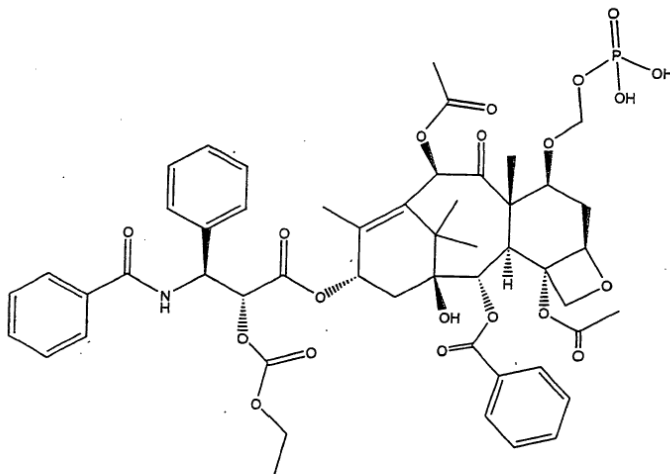


Figura 22

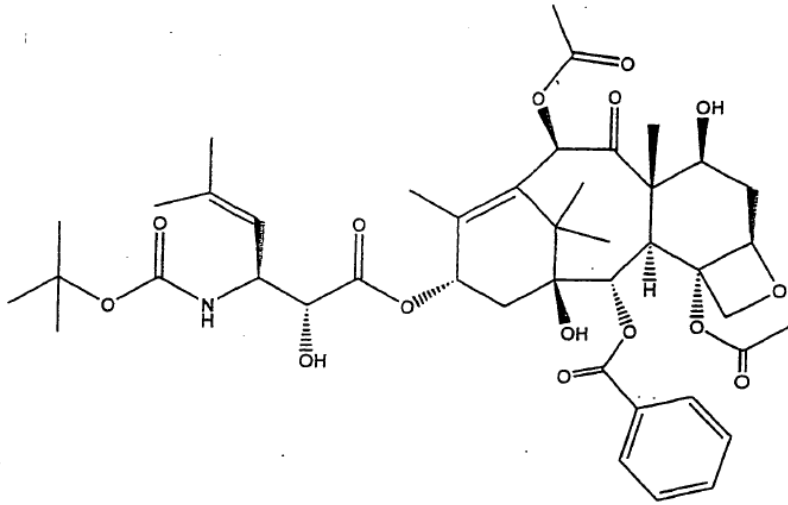


Figura 23

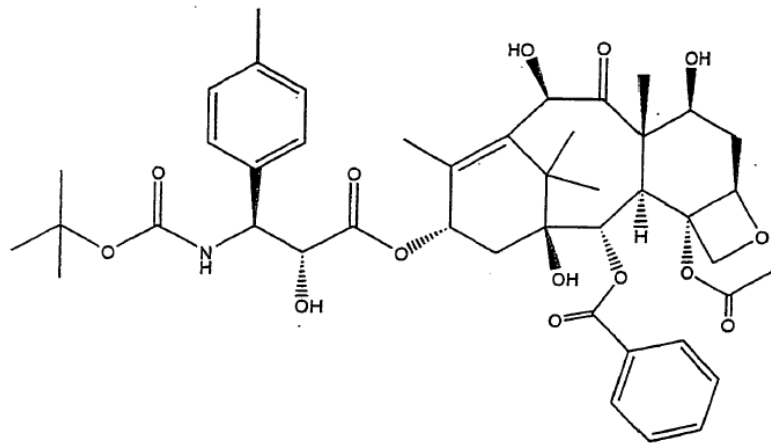


Figura 24

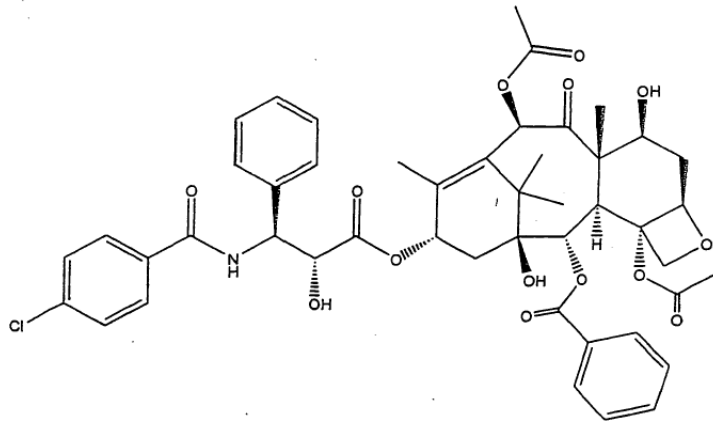


Figura 25

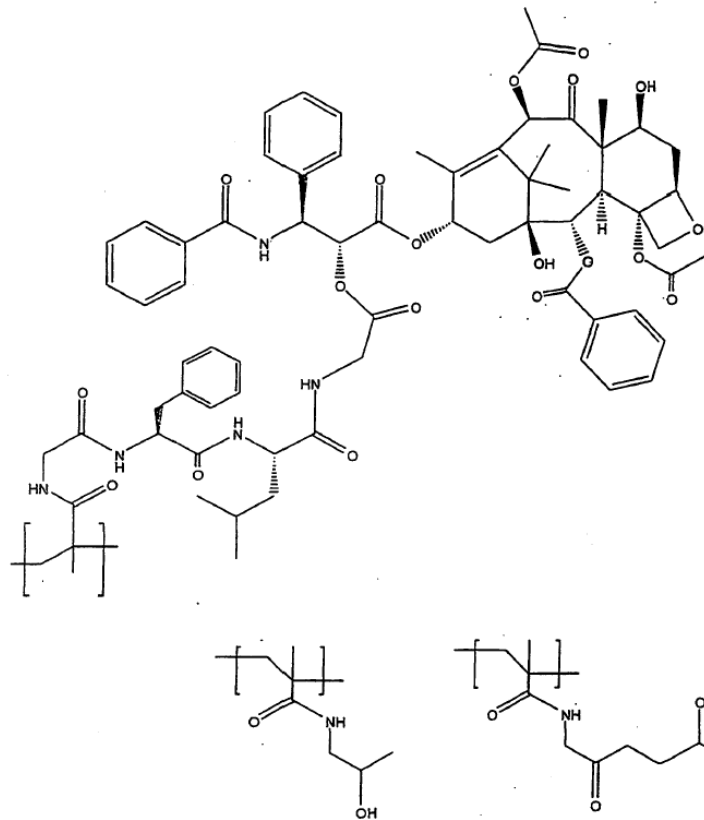


Figura 26