



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00885**

(22) Data de depozit: **25.11.2013**

(41) Data publicării cererii:  
**30.06.2014** BOPI nr. **6/2014**

(71) Solicitant:  
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN BUCUREȘTI, STR. DIONISIE LUPU NR. 37, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **NITULESCU GEORGE MIHAI, NR. 82, SĂRATA MONTEORU, BZ, RO;**  
• **ALDEA MĂDĂLINA IOANA, BD. CONSTANTIN BRÂNCOVEANU NR. 10, BL. B3, AP. 30, ET. 8, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **CORALIA BLEOTU, ALEEA LUNCA BRADULUI NR. 2, BL. H5, SC. 6, AP. 2, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **MATEI LILIA, STR. IALOVENI NR. 102, AP. 61, CHIȘINĂU, MD;**  
• **HÎRJĂU MIRCEA, BD. TINERETULUI NR. 3, BL. Z1, SC. 1, ET. 10, AP. 64, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **VELESCU BRUNO ȘTEFAN, STR. NEAGOE VODĂ NR. 53, BACĂU, BC, RO;**  
• **OLARU OCTAVIAN TUDOREL, STR. ZBOINA NEAGRĂ NR. 5, BL. 98, SC. 1, ET. 1, AP. 8, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **AGENȚI ANTITUMORALI DERIVAȚI AI N-(4-HIDROXI-4-METIL-3-FENILTIAZOLIDIN-2-ILIDEN)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDEI**

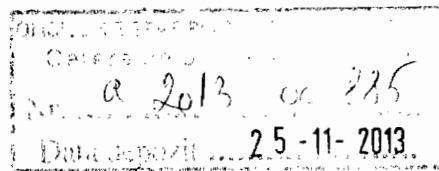
(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă, având proprietăți antitumorale, la un procedeu pentru prepararea acestora și la o compoziție farmaceutică ce-i conține. Derivatul conform invenției este selectat dintre N-(3-(4-clorofeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă sau N-ș(3-(4-bromfeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă. Procedeu

conform invenției constă din cuplarea derivaților de N-aryl-N'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree cu bromacetona în prezență de piridină. Compoziția constă din derivații conform invenției, împreună cu excipienți acceptabili farmaceutic.

Revendicări: 4  
Figuri: 1





## **Agenți antitumorali derivați ai N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidei**

Invenția de față se referă la derivați ai N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidei, compuși cu proprietăți antitumorale prin inducția apoptozei celulare, la prepararea acestora prin cuplarea derivațiilor de N-aril-N'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree cu bromoacetonă în prezență de piridină și la obținerea de compoziții farmaceutice conținând ca unic principiu activ un derivat de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă.

Cancerul este o maladie cu răspândire crescândă la nivel populațional. Tratamentul acestuia este greu de tolerat, iar eradicarea completă a bolii este dificil de obținut cu tratamentele curente. Cercetările întreprinse pentru conceperea și identificarea de noi molecule capabile să trateze cancerul vizează noi mecanisme moleculare, inducerea apoptozei celulare fiind unul dintre cele mai promițătoare.

Apoptoza reprezintă un mecanism de control celular ce permite eliminarea din organism a celulelor ce prezintă potențialul de a deveni tumorale din cauza prezenței unor defecte la nivelul ADN sau a unui ciclu celular aberant. Inhibitorii dezacetilării histonelor au fost studiați ca inductorii ai apoptozei celulare pe linii celulare de carcinom ovarian, fenotipul agresiv, rezultatele studiilor arătând efecte antitumorale semnificative prin inducerea apoptozei cu scăderea expresiei ciclinei B1. [Chen S. și col., *PLoS One*, 2013, 8(11)]. Alte clase de compuși, ca analogii de 3,5-bis(4-hidroxi-3-metilstiril)-N-(fenil-substituit)-1H-pirazol-1-carboxamidă au fost evaluați ca agenți anticanceroși. Rezultatele au evidențiat acțiunea anticanceroasă superioară pentru derivații pirazolici comparativ cu analogii structurali pirimidinici [Ahsan MJ și col., *BioMed Research International*, 2013, 2013, 239354-68] cu posibil mecanism de inducere a apoptozei [Jia Y-L și col., *Journal of Asian Natural Products Research*, 2009, 11(11), 918–928]. O serie de studii *in silico* au descris acțiuni anti-angiogeneze pentru nucleul pirazolic [Kankanala J. și col., *British Journal of Pharmacology*, 2012, 166(2), 737-48]. Angiogeneza care caracterizează țesutul tumoral [Carmeliet P, Jain RK., *Nature*, 2000, 407(6801), 249-57] permite noi abordări terapeutice fundamentate pe posibilitățile farmacocinetice de distribuție la nivel tumoral ale agenților inductori ai apoptozei celulare. În acest fel, se permite inductorilor de apoptoză atacul direct, prin fluxul mare de sânge, cu pătrunderea acestora la nivelul țesutului tumoral solid și în același timp reducerea numărului de vase de sânge nou formate la nivel tumoral [Perez EA, Spano JP., *Cancer*, 2012, 118(12), 3014-25] care poate constitui o alternativă pentru noile

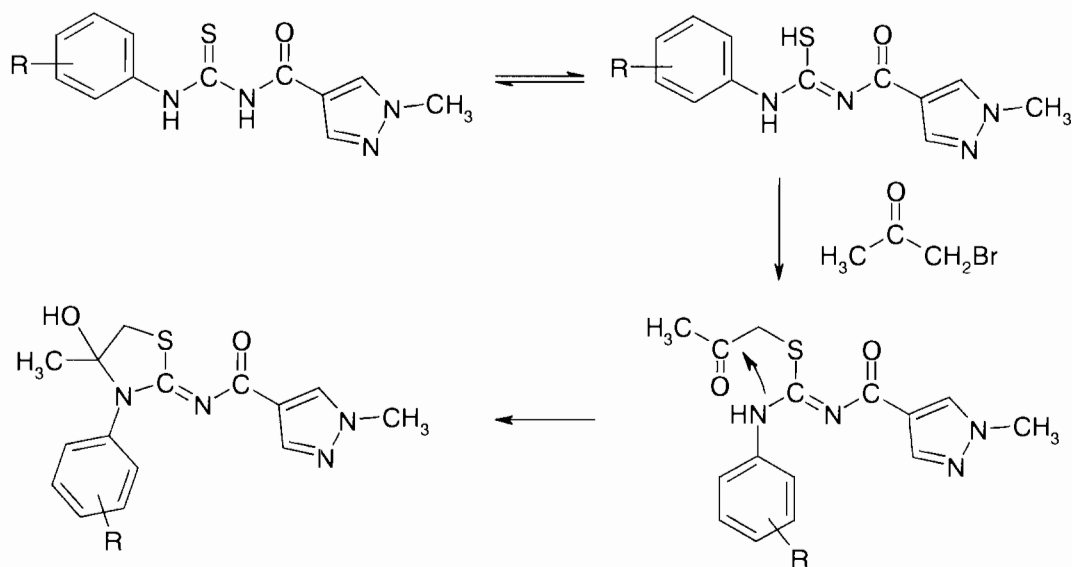
molecule intrate în terapie ca bevacizumab [Thompson Coon J. și col., *Health Technology Assessment*, 2013, 17(14), 1-237].

Alte studii realizate pe derivați pirazolici a descris efectul acestora asupra metastazelor din cancerul de sân [Wang F. și col., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 54(20), 7193-205]. Derivații pirazolici au fost investigați ca potențiali inhibitori ai proteinei de șoc termic Hsp90 cu aplicații în terapia cancerului cu perspectiva introducerii în studiile clinice de fază I [McDonald E și col., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6(11), 1193-203].

În acest fel, nucleu pirazolic atrage o atenție sporită datorită potențialului farmaceutic considerabil al derivaților acestuia ca agenți antitumorali prin diverse mecanisme biochimice. [Shaw A.Y. și col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18(9), 3270-8], [Zheng L-W. și col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, 17(5), 1957-62].

Invenția de față se referă la derivați ai N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidei cu proprietăți antitumorale, având formulă generală prezentată în figura 1.

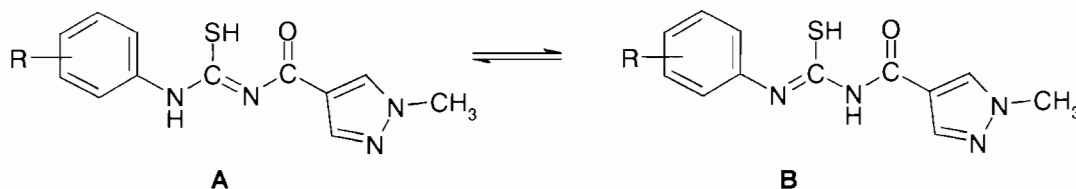
Obiectul invenției constă într-un procedeu de obținere a derivaților definiți ca mai sus prin cuplarea derivaților de N-aryl-N'-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree cu bromoacetonă, în prezență de piridină, conform succesiunii de reacții prezentate în schema de mai jos și demonstrarea efectelor antiproliferative și inductoare ale apoptozei celulare ale acestora.



**Schema 1**

Sinteza folosește ca materie primă derivați de N-aryl-N'-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree preparați conform metodei descrise de literatură [Nițulescu și col., *Brevet RO123418*, 2012]. Acești compuși pot izomeriza la forma tautomeră de izotiouree și pot

exista sub două forme tautomere tiolice. Datorită efectului atrăgător de electroni al grupei carbonil structura (A) este predominantă formei (B), conform Schemei 2.



**Schema 2**

Grupa tiol prezintă un caracter nucleofil mai pronunțat decât atomii de azot și reacționează cu bromoacetonă formând un derivat de S-2-oxopropil-izotiouree. Substituția nucleofilă este favorizată de prezența grupei carbonil în poziția α și de pH-ul alcalin creat de piridină. Piridina are și rolul de a capta ionul bromură formând bromura de piridiniu, insolubilă în mediul de reacție.

Prin atacul nucleofil al grupei -NH- asupra grupei carbonil se formează derivații de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidă.

Cercetări anterioare [Nițulescu și col., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(11), 4914-9] descriu obținerea unor derivați asemănători, cu semnificative efecte anticanceroase, prin condensarea derivaților de tiouree menționați mai sus cu bromoacetonă, în mediu de trietilamină. Utilizarea trietilaminei pentru captarea ionului bromură conduce la un pH acid care favorizează eliminarea spontană a unei molecule de apă și determină formarea unor derivați de feniltiazol.

În cadrul acestei invenții am înlocuit trietilamina cu piridina, cu un caracter bazic mult mai mare, ca fixator de proton. Această modificare permite obținerea derivaților doriți, cu structură N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidică. Utilizarea unui captator ionic cu caracter bazic mai puternic, de tip hidroxid de sodiu, conduce la hidroliza grupei tioamidice și este nu este astfel indicată.

Grupa alcoolică din structura compușilor descriși prin această invenție contribuie în mod decisiv la creșterea solubilității, comparativ cu derivații feniltiazolici analogi. Îmbunătățirea solubilității este foarte importantă pentru asigurarea unei biodisponibilități corespunzătoare.

Bromoacetonă se sintetizează prin reacția acetonei cu bromul, în raport molar de 1:1. Folosirea unui exces de brom îmbunătățește mult randamentul, dar prezintă dezavantajul formării de derivați polibromurați. Sinteza se poate realiza și folosind cloroacetonă, dar randamentul este mult mai mic.

Pentru dovedirea structurii s-au efectuat spectre IR și RMN. Spectrele IR s-au realizat cu un aparat JASCO FT/IR-4200 prevăzut cu un accesoriu ATR PRO450-S cu optică

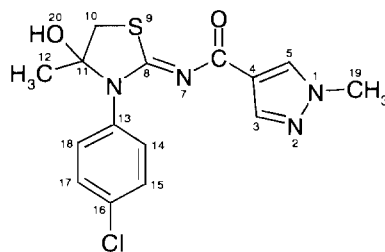
diamand, folosind substanță solidă în tehnica ATR. Spectrele  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN au fost înregistrate la 300 MHz, respectiv 75,075 MHz, folosind un aparat Gemini 300BB, utilizând ca solvent DMSO- $d_6$  iar ca standard intern TMS. Pentru atribuirea univocă a semnalelor s-au efectuat și experimente bi-dimensionale COSY și HETCOR.

Analiza elementală s-a realizat cu un aparat Perkin Elmer CHNS/O Analyser Series II 2400. Temperaturile de topire au fost determinate cu un aparat Electrothermal 9100 și sunt necorectate. Rezultatele obținute prin analiza spectrală și elementală confirmă structura noilor compuși.

Se dau în cele ce urmează două exemple de realizare a invenției.

### EXEMPLUL 1

Sinteza *N*-(3-(4-clorofeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidei ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ )



Într-un balon cu trei găuri, prevăzut cu refrigerent și agitator mecanic, se dizolvă *N*-4-clorofenil-*N'*-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree (2,95 g; 0,01 moli) în 200 mL acetonă anhidră și se adaugă piridina anhidrizată și proaspăt distilată (0,01 moli; 0,8 mL).

Deoarece bromoacetona este o substanță ușor reactivă și puternic lacrimogenă, se preferă prepararea sa *ex-tempore*. Într-o pâlnie de picurare se aduc acetona (10 mL) și bromul (0,25 mL) și se lasă să reacționeze la temperatura camerei. După 5-10 minute se observă decolorarea soluției, indicând formarea bromoacetonei.

Se picură la temperatura camerei, pe parcursul unei ore, sub agitare, soluția de bromoacetona peste soluția de tioureeidă. Se observă treptat apariția unui precipitat de bromură de piridiniu. Agitarea se continuă încă o oră. Se îndepărtează solventul prin distilare la presiune redusă, se spală reziduul cu apă pentru îndepărtarea bromurii de piridiniu și a excesului de piridină, se usucă și se purifică prin recristalizare.

Se purifică prin recristalizare din acetat de etil.

Rezultă 2,49 g de compus cristalin alb (350,83 g/mol) (randament 71%), cu P.t. 238-239°C.

Analiza IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3203( $\nu_{\text{O-H}}$ ); 1664( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1587( $\nu_{\text{C=N}}$ ); 1159( $\nu_{\text{C-O}}$ ).

Analiza RMN:

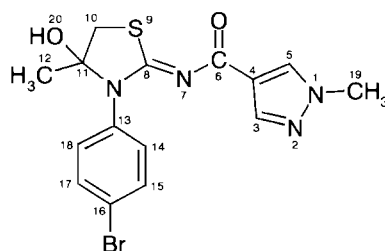
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 7,79 (s, H-3); 7,56 (d, 8,6, 2H, H-15, H-17); 7,49 (s, H-5); 7,37 (d, 8,6, 2H, H-14, H-18); 3,79 (s, 3H, H-19); 3,52 (d, 1H, 11,8, H-10); 3,31 (d, 1H, 11,8, H-10); 1,38 (s, H-12).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 171,18 (C-6); 170,26 (C-8); 140,19 (C-5); 137,08 (C-13); 133,29 (C-3); 132,21 (C-16); 130,99 (C-15, C-17); 128,61 (C-14, C-18); 121,74 (C-4); 90,61(C-11); 41,03 (C-10); 25,96 (C-12).

Analiza elementală: Teoretic C 51,35%, H 4,31%, N 15,97%, S, 9,14. Experimental C 51,27%, H 4,33%, N 16,16%, S, 9,22.

## EXEMPLUL 2

*Sinteza N-(3-(4-bromofeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidei (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)*



Compusul se prepară prin metoda menționată anterior, fiind necesare 2,39 g (0,01 moli) de N-4-bromofenil-N'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree și 200 mL de acetonă anhidră, ca solvent. Rezultă 2,84 g compus (395,28 g/mol), randament 72%, cristalizat, alb, cu P.t. 176-80°C.

Analiza IR(cm<sup>-1</sup>): 3203(ν<sub>O-H</sub>); 1664(ν<sub>C=O</sub>); 1587(ν<sub>C=N</sub>); 1159(ν<sub>C-O</sub>).

Analiza RMN:

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz): 7,81 (s, H-3); 7,70 (d, 8,5, 2H, H-14, H-18); 7,50 (s, H-5); 7,32 (d, 8,5, 2H, H-15, H-17); 3,80 (s, 3H, H-19); 3,48 (d, 1H, 11,8, H-10); 3,28 (d, 1H, 11,8, H-10); 1,39 (s, H-12).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 171,20 (C-6); 170,21 (C-8); 140,21 (C-5); 137,46 (C-13); 133,29 (C-3); 131,55 (C-15, C-17); 131,32 (C-14, C-18); 121,75 (C-4); 120,77 (C-16); 90,61(C-11); 41,04 (C-10); 25,98 (C-12).

Analiza elementală: Teoretic C 45,58%, H 3,83%, N 14,17%, S, 8,11. Experimental C 45,67%, H 3,80%, N 14,21%, S, 8,04.

### Evaluarea potentialului anticanceros

Pentru evaluarea potentialului antitumoral s-au efectuat o serie de determinări biologice specifice, după cum urmează:

Detecția apoptozei cu sistemul anexină V-iodură de propidium

Celulele tratate cu compus pentru 24 ore au fost tripsinizate, spălate cu PBS, resuspendate în tampon conținând  $\text{Ca}^{2+}$  și colorate cu un amestec de anexină V-Iodură de propidium. Achiziția datelor a fost efectuată cu Beckman Coulter Epics XL Flow Cytometer, analizând 10000 de evenimente/test. Analiza datelor achiziționate a fost realizată cu programul FlowJo.

Inducerea morții celulare, determinată cu ajutorul kitului Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit a fost cuantificată ca procent de celule Anexina + (apoptoza timpurie) și Anexina + iodura de propidium (apoptoza târzie sau necroza) (tabel 1).

**Tabel 1.** Cuantificarea efectelor apoptotic/necrotic induse de substanțele nou sintetizate

	necroza	apoptoza timpurie	apoptoza târzie	celule viabile
Exemplul 1	1,44	4,96	3,37	90,2
Exemplul 2	1,34	6,22	6,76	85,7

#### Determinarea nivelurilor relative ale proteinelor implicate în apoptoză

Au fost analizate lizate proteice obținute din linia celulară HCT8 cu și fără tratament cu substanțele nou sintetizate. Analiza s-a realizat cu kit-ul Proteome Profiler Array- Human Apoptosis Array Kit (ARY009, R&D System) utilizând 400  $\mu\text{g}$  lizat proteic total din fiecare probă. Acesta a fost incubat cu membrane de nitroceluloză din kit, pe care au fost spotați anticorpi specifici pentru diferite proteine implicate în apoptoză. Ulterior membranele au fost spălate pentru îndepărtarea proteinelor nelegate și incubate cu un cocktail de anticorpi biotinilați. În continuare s-a aplicat conjugatul streptavidina-HRP, membranele au fost spălate pentru îndepărtarea excesului de conjugat și s-a adăugat substratul chemiluminescent Novex ECL (Invitrogen). Detecția a fost realizată prin captarea semnalului pe filme de raze X, urmată de dezvoltare. Intensitatea semnalului a fost analizată cu ajutorul programului ImageJ 1.42. Tratamentul cu 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  din derivați ai N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamidei induce creșterea proteinelor implicate în calea extrinsecă a apoptozei (FAS, FAD, TRAIL). De asemenea, nivelul pro-caspazei 3 scade și crește nivelul caspazei 3 clivate susținând astfel activarea căilor apoptotice.

#### Analiza ciclului celular

După expunerea celulelor Hep la diferite concentrații de substanță, suspensia de celule a fost fixată în etanol 70% cel puțin 30 de minute. După centrifugare sedimentul celular a fost reluat în 1 ml soluție tampon fosfat conținând 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  RNA-ză și propidium iodid (PI). Celulele colorate au fost analizate la citometrul de flux în două ore. Procentul celulelor în diferite faze ale ciclului celular a fost determinată cu programul FlowJo. Substanțele de la

exemplu 1 și 2 induc creșterea drastică a fazelor G2/M (tabel 2) dovedind un important efect antiproliferativ.

**Tabel 2.** Efectul substanțelor asupra ciclului celular determinată prin citometrie în flux

	<b>G0/G1</b>	<b>S</b>	<b>G2/M</b>
Martor	74,51	21,01	7,82
Exemplu 1	43,62	27,01	33,4
Exemplu 2	37,33	28,71	39,46

Determinările biologice efectuate demonstrează efectul antiproliferativ al derivaților cu structură N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidică prezentați în această invenție.

Scopul invenției de față este utilizarea derivaților N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidici ca medicamente antitumorale și în acest scop am elaborat o formă farmaceutică pentru administrare orală. Deoarece acești compuși posedă o solubilitate apoasă redusă, prepararea de sisteme multiparticulate de tip pelete optimizează eficacitatea terapeutică prin modularea cedării și asigură o biodisponibilitate optimă. Dimensiunile mici ale peletelor asigură distribuirea de-a lungul tractului intestinal și eliberarea substanței active în doze mici, favorizând dizolvarea și absorbția sa.

Pentru obținerea unui medicament anticanceros s-au preparat la scară de laborator, prin metoda de extrudare-sferonizare, pelete alcătuite dintr-un amestec binar de excipienți, celuloză microcristalină (MCC) și lactoză, asociat unei doze de 100 mg de substanță activă pe unitate dozată.

**Procedeu de obținere al medicamentului anticanceros pe baza derivaților N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidici**

Într-un pahar Berzelius de 200 mL se prepară 100 g soluție de liant prin dizolvarea PVP (2,5 g) în apă (97,5 g) sub agitare cu un agitator magnetic. Componentele pulverulente (substanța anticanceră 1 g, celuloza microcristalină 2,8 g, lactoza 1,4 g) s-au transferat într-un mixer de laborator și s-au amestecat pentru omogenizare, timp de 10 de minute, la viteza de 15 rpm. S-a continuat amestecarea în timp ce soluția de liant 2,5% (2,8 g) a fost adăugată prin pulverizare peste amestec, rezultând o masă coezivă, plastică.

Masa umedă a fost adusă în extruderul echipat cu o matriță având deschiderea ochiurilor de 1 mm și a fost extrudată la o viteză de 15 rpm. Extrudatele umede au fost încărcate în sferonizatorul echipat cu o placă de fricțiune cu diametrul de 12 cm și striuri dispuse încrucișat, în unghi drept. Sferonizarea s-a realizat la o viteză de rotație a plăcii de

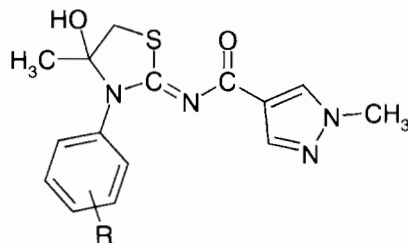


fricțiune de 872 rpm, timp de 2 minute. Peletele au fost scoase din echipamentul de sferonizare și uscate în etuvă, la 40°C, timp de 1 oră, până la o umiditate reziduală de cel mult 3%, obținându-se 5,45 g pelete. Acestea au fost supuse cernerii pentru a separa fracțiunea dimensională 0,8 mm - 1,18 mm, obținându-se 4,90 grame de pelete cu un coeficient de circularitate de 75%, calculat după formula  $4 \pi \cdot \text{suprafață}/\text{perimetru}^2$ , proprietăți determinate utilizând software-ul ImageJ (National Institute of Health, SUA).

S-a procesat forma farmaceutică multiparticulată de tip capsulă gelatinoasă dură conținând pelete, cu o doză de 100 mg substanță activă pe unitate dozată.

### Revendicări

1. Derivați de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidei cu formula generală:



caracterizați prin aceea că R este alchil normal sau ramificat, halogen, nitro, metoxi, etoxi sau metilsulfonă.

2. Derivați de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidă conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că sunt selectați dintre:

N-(3-(4-clorofeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

N-(3-(4-bromofeniltiazolidin)-4-hidroxi-4-metil-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

3. Procedeu de obținere a unui derivat de N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidă, cu formula generală I, definit în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că are loc prin cuplarea derivațiilor de N-aryl-N'-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]-tiouree cu bromoacetonă în prezență de piridină.

4. Preparat farmaceutic, caracterizat prin aceea că conține ca unic principiu activ antitumoral un derivat N-(4-hidroxi-4-metil-3-feniltiazolidin-2-iliden)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamidă, cu formula generală I, definit în revendicarea 1, împreună cu excipienți acceptabili farmaceutic, destinat tratamentului anticanceros.