



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 129**

51 Int. Cl.:
C07C 259/06 (2006.01)
C07C 259/10 (2006.01)
C07D 319/18 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763427 .9**
96 Fecha de presentación : **31.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1896399**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Derivados de ácido bifenil y naftil-fenil hidroxámico.**

30 Prioridad: **28.06.2005 EP 05013953**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2011

73 Titular/es: **SIGMA-TAU INDUSTRIE
FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare 47
00144 Roma, IT**

72 Inventor/es: **Pisano, Claudio;
Giannini, Giuseppe;
Vesci, Loredana;
Zunino, Franco;
Dallavalle, Sabrina;
Merlini, Lucio y
Penco, Sergio**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 129 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

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de bifenilo y fenil-naftilo que llevan un grupo hidroxámico, que están dotados de actividad antitumoral y anti-angiogénica.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha informado de la actividad anti-proliferativa y anti-angiogénica de unos pocos compuestos relacionados estructuralmente con la clase de los compuestos descritos en la presente invención.

10 Se ha descrito que el ácido (6-[3'-(1-adamantil)-4'-hidroxifenil]-2-naftalenocarboxílico (AHPN) también denominado CD437) (Cancer Research, 2002; 62(8), 2430-6; Blood, 2000; 95, 2672-82; Leukemia, 1999, 13, 739-49; Cancer Letters, 1999, 137, 217-2) es selectivo para el receptor del ácido retinoico gamma RAR- γ , inhibe el crecimiento celular e induce la apoptosis en líneas celulares de carcinoma de mama, melanoma y carcinoma cervical, incluyendo las resistentes a ácido retinoico todo *trans* (ATRA), con un mecanismo dependiente de la unión a receptor (documento W09703682; J. Med. Chem. 1995, 38, 4993-5006).

15 Además, algunos compuestos relacionados con esta clase de compuestos, tales como TAC-101 (Clin. Cancer Res. 1999, 5, 2304-10) o derivados tales como RE-80, AM-580 o Am-80 (Eur. J. Pharmacol. 1993, 249, 113-6) han mostrado propiedades antiangiogénicas.

20 Recientemente se han descrito compuestos novedosos que son derivados de bifenilo del ácido acrílico (Cincinelli R. y col., J. Med. Chem. 2003, 46: 909-912 y documento WO03/11808). En particular, el compuesto denominado ST1926 (ácido *E*-3-(4'-hidroxi-3'-adamantilbifenil-4-il)acrílico) mostró tener una potente actividad antiproliferativa sobre un gran panel de células tumorales humanas.

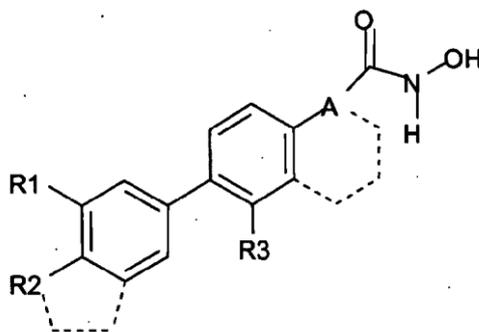
Se describe que uno de los últimos análogos desarrollados de CD437, el compuesto ácido (*E*)-4-[3'-(1-adamantil)-4'-hidroxifenil]-3-clorocinámico (3-Cl-AHPC) (Dawson, M. I. y col. J. Med. Chem. 2004, 47 (14), 3518-3536; documento WO0348101) inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células cancerosas tanto *in vitro* como *in vivo*.

25 La Patente JP10182583 desvela algunos derivados de ácido fenilcinamohidroxámico que tienen una acción de inducción de la diferenciación sobre células de cáncer y son útiles como una medicina para el tratamiento de tumores malignos, enfermedades autoinmunes y enfermedades cutáneas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 Los compuestos de la presente invención se caracterizan por la presencia de un grupo hidroxámico, que sorprendentemente otorga a los compuestos una actividad antitumoral excepcional. En particular, los compuestos de la invención son inesperadamente activos en líneas celulares tumorales, que se vuelven resistentes a otros compuestos antitumorales conocidos, que pertenecen a clases químicas relacionadas, pero que no contienen un grupo hidroxámico.

Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar compuestos de bifenilo y fenil-naftilo de Fórmula (I)



(I)

35 en la que:

- R1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, adamantilo, Cl;

- R2 se selecciona entre el grupo que consiste en OMe, Cl, CN y (CH₂)_nOH en el que n se selecciona entre 0, 1 y 2; o
 - R2, tomado junto con el anillo al que está unido, forma un derivado de metilen- o etilen-dioxi;
 - R3 se selecciona entre H y Cl;
- 5 • A es uno de los siguientes grupos divalentes: [CH=CH] (trans), [C=C], o, tomado junto al anillo al que está unido, forma un grupo naftilo.

Como ya se ha dicho, los compuestos de la presente invención muestran una actividad antitumoral inesperada en líneas celulares tumorales, que se vuelven resistentes a otros compuestos antitumorales conocidos.

10 Preferentemente tienen un índice de resistencia menor que 5, más preferentemente cercano a 1. El índice de resistencia es la relación entre el CI50 medido en líneas celulares tumorales resistentes y el CI50 medido en líneas celulares tumorales sensibles [(CI50 líneas celulares tumorales resistentes/CI50 en líneas celulares tumorales sensibles)]; para la determinación de este valor se hace referencia a la sección correspondiente titulada "Estudios Biológicos".

Los siguientes son algunos de los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención:

- 15 *E*-3-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST2782);
- E*-3-[3'-(1-adamantil)-4'-hidroxi-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST2992);
- N-hidroxi-amida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-hidroxifenil]-naftalen-2-carboxílico (ST2142);
- N-hidroxi-amida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-metoxifenil]-naftalen-2-carboxílico (ST3259);
- 3-[4-(8-adamantan-1-il-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (ST3081);
- 20 *E*-3-(3'-adamantan-1-il-2-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST3088);
- E*-3-(3'-adamantan-1-il-4'-metoxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST3056);
- E*-3-(4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST3258);
- E*-3-(3'-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST3192);
- E*-3-[4'-metoxi-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3595);
- 25 *E*-3-[4'-ciano-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3604); y
- E*-3-[4'-clorobifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3483).

Los resultados experimentales obtenidos (descritos en la sección titulada "Ejemplos") muestran que los compuestos de Fórmula (I), tanto en solitario como en combinación con otros fármacos antitumorales conocidos, son agentes útiles para el tratamiento de tumores.

30 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento son compuestos con Fórmula general (I) y su uso en el campo médico.

Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento son compuestos con Fórmula general (I) y un procedimiento para su preparación.

40 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de Fórmula (I), para el tratamiento de una patología tumoral, en la que el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en sarcoma, carcinoma, carcinoide, tumor óseo, tumor neuroendocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica y enfermedad de Hodgkin.

Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de Fórmula (I), para el tratamiento de una patología tumoral, en la que el tumor ha mostrado resistencia a fármaco a los demás agentes antitumorales usados para el mismo tratamiento.

5 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de Fórmula (I), en combinación con uno o más agentes antitumorales conocidos, en la que el compuesto antitumoral se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa, agentes anti-tubulina, compuestos intercalantes, antimetabolitos, productos naturales tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, enzimas, taxanos y compuestos de citodiferenciación.

Entre los agentes antitumorales de citodiferenciación el preferido es el ácido retinoico todo *trans* (ATRA).

Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una medicina para el tratamiento de una patología tumoral.

10 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una medicina para el tratamiento de una patología tumoral, en la que el tumor ha mostrado resistencia a fármaco a los demás fármacos antitumorales usados para el mismo tratamiento.

Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es el uso de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con uno o más agentes antitumorales conocidos para la preparación de una medicina para el tratamiento de patologías tumorales.

15 Un objeto adicional de la invención descrita en el presente documento es el uso de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con ácido retinoico todo *trans* para la preparación de una medicina para el tratamiento de leucemia promielocítica aguda.

20 Otro objeto más de la presente invención es un procedimiento para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención que comprende mezclar el principio activo con al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un objeto adicional de la invención son los compuestos de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de un mamífero que padece una patología tumoral, como se ha descrito anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o los compuestos de Fórmula (I).

25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad eficaz para conseguir el resultado médicamente deseable en el sujeto tratado. Las composiciones farmacéuticas pueden contener medios de soporte farmacéuticamente aceptables adecuados, vehículos biológicamente compatibles adecuados para la administración a un animal (por ejemplo, solución salina fisiológica) y que comprenden finalmente auxiliares (tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes) que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de cualquier modo aceptable para cumplir las necesidades del modo de administración. El uso de biomateriales y otros polímeros para el suministro de fármaco, así como las diferentes técnicas y modelos para validar un modo específico de administración, se desvelan en la bibliografía.

35 Las modificaciones de los compuestos de la invención para mejorar la penetración en la barrera hematoencefálica también serían útiles.

Se puede usar cualquier modo de administración aceptado y se puede determinar por los expertos en la materia. Por ejemplo, la administración puede ser mediante diversas vías parenterales, tales como vías subcutánea, intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica, oral o bucal.

40 La administración parenteral puede ser mediante inyección en embolada o mediante perfusión gradual a lo largo del tiempo. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones estériles, que pueden contener agentes auxiliares o excipientes conocidos en la técnica, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos rutinarios. Además, se puede administrar la suspensión de los compuestos activos como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, etiloleato o triglicéridos.

45 Las suspensiones para inyección acuosas que pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

50 Las composiciones farmacéuticas incluyen soluciones adecuadas para administración mediante inyección y contienen de aproximadamente el 0,01 al 99 por ciento, preferentemente de aproximadamente el 20 al 75 por ciento de compuesto activo junto con el excipiente. Las composiciones que se pueden administrar por vía rectal incluyen

supositorios.

Se entiende que la dosificación administrada dependerá de la edad, sexo, salud y peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. La dosificación se ajustará al sujeto individual, como se entiende y se puede determinar por el experto en la materia. La dosis total requerida para cada tratamiento se puede administrar mediante dosis múltiples o en una única dosis. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en solitario o junto con otros productos terapéuticos dirigidos a la afección o dirigidos a otros síntomas de la afección. Habitualmente, una dosificación diaria de principio activo comprende entre 0,01 y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar al paciente por vía intravenosa en un medio de soporte farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina fisiológica.

Los procedimientos convencionales para el suministro intracelular de péptidos se pueden usar, por ejemplo, suministro mediante liposomas. Tales procedimientos se conocen bien por los expertos habituales en la materia. Las formulaciones de esta invención son útiles para administración parenteral, tal como intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal.

Como se conoce bien en la técnica médica, las dosificaciones para cualquier paciente dependen de muchos factores, que incluyen el tamaño del paciente, el área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular a administrar, el sexo, el momento y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se estén administrando al mismo tiempo.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera sencilla de acuerdo con un procedimiento que usa como material de partida el ácido carboxílico correspondiente. Tales ácidos carboxílicos correspondientes se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO9703682, JP10182583, WO03/11808 y en publicaciones relacionadas o de acuerdo con el procedimiento convencional de la síntesis orgánica.

Como una referencia sencilla se pueden usar los diagramas descritos en la sección "Ejemplos" y la síntesis de un compuesto particular de Fórmula (I) se puede diseñar de modo sencillo.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, que hace referencia a la Figura citada.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 – muestra las estructuras químicas de los compuestos cuya síntesis y ensayo biológico se han descrito en la presente solicitud. Los compuestos que llevan un grupo hidroxámico se describen con su número de identificación como se indica en los Ejemplos o los Ejemplos de Referencia y, entre paréntesis, se describe el número de identificación del compuesto de ácido carboxílico correspondiente. Los compuestos identificados mediante números entre paréntesis y sus correspondientes datos de actividades biológicas se describen únicamente con fines comparativos.

Figura 2 – Muestra las estructuras químicas de los compuestos cuyo ensayo biológico se ha descrito en la presente solicitud, pero que no pertenecen al ámbito de la presente invención. Los compuestos que llevan un grupo hidroxámico se describen con su número de identificación como se indica en los Ejemplos o Ejemplos de Referencia y, entre paréntesis, se describe el número de identificación del compuesto de ácido carboxílico correspondiente. Los compuestos identificados mediante números entre paréntesis y sus correspondientes datos de actividades biológicas se describen únicamente con fines comparativos.

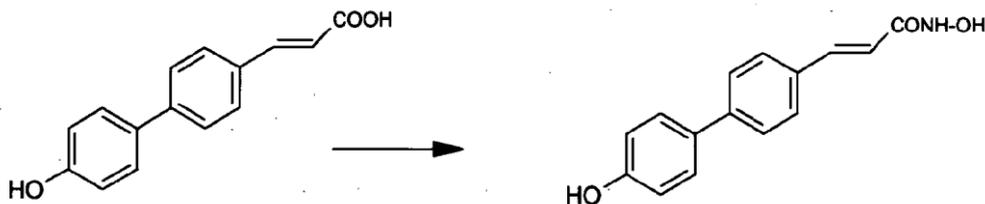
EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de E-3-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (ST2782)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 1 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 1



250

Se disolvieron 250 mg (1,04 mmol) de ácido *E*-4-(4-hidroxifenil)cinnámico en una atmósfera de nitrógeno en 10 ml de DMF, después se añadieron 169 mg (1,25 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato y 259 mg (1,35 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y la solución obtenida de este modo se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (361 mg, 5,2 mmol), seguido de 0,72 ml (5,2 mmol) de TEA, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua para obtener 263 mg de un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa sobre gel de sílice (LiChroprep RP-18, Merck) usando 50/50 de metanol:agua como eluyente proporcionó 34 mg (13%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. >300°C $R_f = 0,2$ (gel de sílice 60F₂₅₄ de Merck, 90:10 de CH₂Cl₂/MeOH) $R_f = 0,34$ (LiChroprep RP-18 de Merck, 60:40 de MeOH/H₂O)

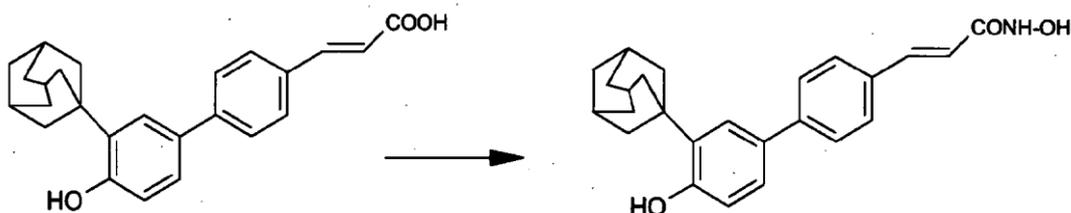
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,74 (6H, s, 6Ad.); 2,04 (3H, s, 3Ad.); 2,12 (6H, s, 6Ad.); 6,44 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 6,82 (2H, d, 2Ar, J = 8,19 Hz); 7,43 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 7,48-7,69 (5H, m, 5Ar); 9,00 (1H, s a, -CONHOH); 9,62 (1H, s, -OH); 10,73 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 2

Preparación de *E*-3-[3'-(1-adamantil)-4'-hidroxi-bifenil-4-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (ST2992)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el diagrama de síntesis 2 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 2



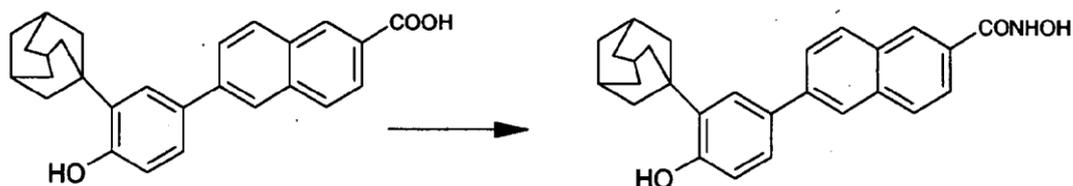
A una solución de ácido *E*-4-(3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil)cinnámico (2 g, 5,34 mmol) en 80 ml de DMF se le añadieron hidroxibenzotriazol hidrato (866 mg, 5,34 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1130 mg, 6,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (1856 mg, 26,7 mmol), seguido de 3,7 ml (26,7 mmol) de TEA, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua para obtener 5 g de un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (tamponada con fosfato) usando como eluyente 95:5 de diclorometano/metanol proporcionó 950 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 210-212°C desc. $R_f = 0,19$ (gel de sílice 60F₂₅₄ de Merck, 4:6 de Hexano/EtOAc)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,73 (6H, s, 6Ad.); 2,04 (3H, s, 3Ad.); 2,13 (6H, s, 6Ad.); 6,46 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 6,86 (1H, d, 1Ar, J = 8,19 Hz); 7,29-7,40 (2H, m, 2Ar); 7,47 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 7,52-7,65 (4H, m, 4Ar); 9,03 (1H, s a, -CONHOH); 9,54 (1H, s, -OH); 10,75 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 3Preparación de N-hidroxiamida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-hidroxifenil]-naftalen-2-carboxílico (ST2142)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 3 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 3

5

10

Se disolvieron 212 mg (0,53 mmol) de ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-hidroxifenil]-naftalen-2-carboxílico en una atmósfera de nitrógeno, en 8 ml de DMF, después, se añadieron 79 mg (0,58 mmol) de hidroxibenzotriazol hidrato y 132 mg (0,67 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (184 mg, 2,65 mmol), seguido de 0,36 ml (2,65 mmol) de TEA, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua para obtener 150 mg de un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa sobre gel de sílice (LiChroprep RP-18, MERCK) usando metanol: agua 85:15 como eluyente proporcionó 80 mg (41%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

P.f. 217-219°C desc.

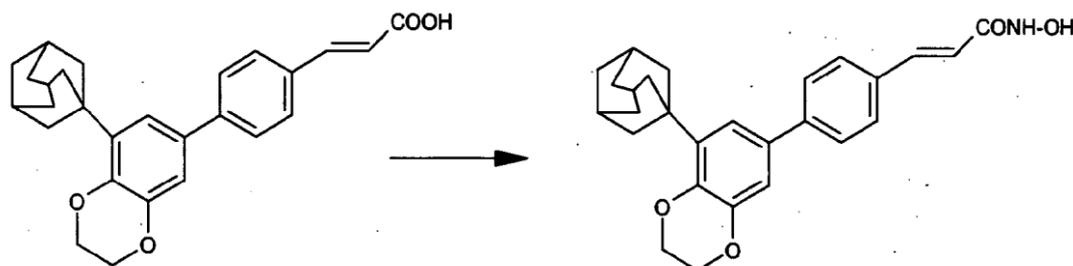
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,76 (6H, s, 6Ad.); 2,05 (3H, s, 3Ad.); 2,17 (6H, s, 6Ad.); 6,90 (1H, d, 1Ar, J = 8,19 Hz); 7,41-7,54 (2H, m, 2Ar); 7,77-7,88 (2H, m, 2Ar); 8,02 (2H, dd, 2Ar, J = 2,23, 8,93 Hz); 8,33 (1H, s, 1Ar); 9,57 (1H, s a, -CONHOH); 11,35 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 4

20

Preparación de 3-[4-(8-adamantan-1-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-fenil]-N-hidroxil-acrilamida (ST3081)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el diagrama de síntesis 4 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 4

25

Se disolvieron 60 mg (0,144 mmol) de ácido 3-[4-(8-(1-adamantil)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-fenil]-acrílico, 55 mg (0,144 mmol) de N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]N-metilmetanaminio (HATU) y 50 µl (0,288 mmol) de DIPEA en una atmósfera de nitrógeno en 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 min. (tiempo de pre-activación), después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (40 mg, 0,576 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se enfrió con hielo, se le añadió agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua y éter dietílico, proporcionando 40,5 mg (65%) de un sólido de color blanco.

30

P.f. 211-213°C desc. R_f = 0,6 (gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,74 (6H, s, 6Ad.); 2,04 (3H, s, 3Ad.); 2,12 (6H, s, 6Ad.); 4,27 (4H, s, CH₂-O-); 6,47 (1H, d, -CH=,

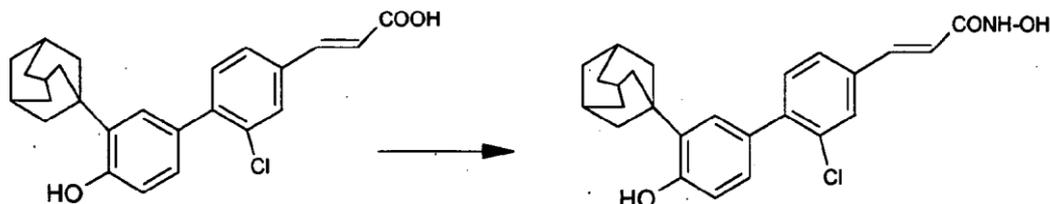
J = 16,00 Hz); 7,00 (1H, s, 1Ar); 7,03 (1H, s, 1Ar); 7,47 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 7,52-7,68 (4H, m, 4Ar); 9,04 (1H, s a, -CONHOH); 10,75 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 5

Preparación de *E*-3-(3'-adamantan-1-il-2-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-*N*-hidroxi-acrilamida (ST3088)

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el diagrama de síntesis 5 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 5



10 Se disolvieron 5 mg (0,134 mmol) de ácido *E*-3-[3-(1-adamantil)-2-cloro-4'-hidroxibifenil-4-il]-acrílico, 51 mg (0,134 mmol) de N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]N-metilmetanaminio (HATU) y 47 μ l (0,288 mmol) de DIPEA en una atmósfera de nitrógeno en 1 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 min. (tiempo de pre-activación). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (37 mg, 0,536 mmol) y la reacción se agitó durante 90 min más. Después de la evaporación del disolvente el residuo se enfrió con hielo, se le añadió agua y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con agua y éter dietílico. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (tamponada con fosfato) usando como eluyente 9:1 de diclorometano/metanol para obtener 15 mg de un sólido de color blanco.

P.f. 160°C desc. R_f = 0,27 (gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, CH₂Cl₂/MeOH 95:5)

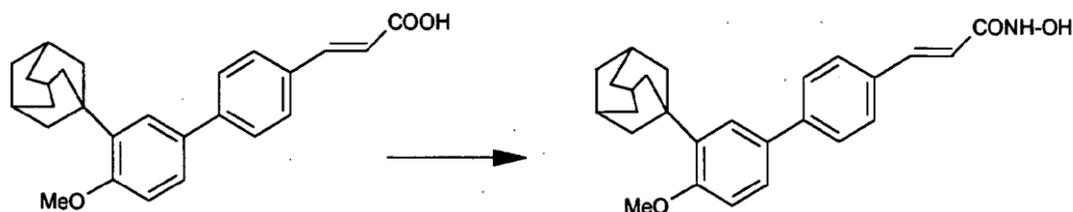
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,72 (6H, s, 6Ad.); 2,02 (3H, s, 3Ad.); 2,09 (6H, s, 6Ad.); 6,51 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 6,84 (1H, d, 1Ar, J = 8,19 Hz); 7,13 (1H, d, 1Ar, J = 8,93 Hz); 7,16 (1H, s, 1Ar); 7,36-7,51 (2H, m, 2Ar); 7,56 (1H, d, 1Ar, J = 8,19 Hz); 7,71 (1H, s, 1Ar); 9,10 (1H, s a, -CONHOH); 9,58 (1H, s, -OH); 10,77 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 6

Preparación de *E*-3-(3'-adamantan-1-il-4'-metoxi-bifenil-4-il)-*N*-hidroxi-acrilamida (ST3056)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el diagrama de síntesis 6 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 6



25 Se disolvieron 450 mg (1,159 mmol) de ácido *E*-3-[3-(1-adamantil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-il]-acrílico, 529,2 mg (1,392 mmol) de N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]N-metilmetanaminio (HATU) y 404 μ l (2,32 mmol) de DIPEA en una atmósfera de nitrógeno en 13,5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. (tiempo de pre-activación). Se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (161,19 mg, 2,320 mmol) y DIEA (404 μ l, 2,320 mmol) en 4,5 ml de DMF, y la reacción se agitó durante 2,2 h más.

30 Tratamiento: Después, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (pH 3-4); la suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con HCl acuoso (pH 3-4) y agua. Después, se suspendió en MeOH seco, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante una noche.

La filtración de la suspensión resultante y el lavado con acetona produjo 350 mg de un sólido de color blanco

(0,867; rendimiento: 75%). $R_f = 0,27$ (Gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, 90:10 de CH₂Cl₂/MeOH)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,73 (6H, s, 6Ad.); 2,04 (3H, s, 3Ad.); 2,08 (6H, s, 6Ad.); 6,46 (1H, d, -CH=, J = 16,11 Hz); 7,05 (1H, d, 1Ar, J = 9,07 Hz); 7,35-7,80 (6H, m, Ar); 9,10 (1H, s a, -CONHOH); 9,60 (1H, s, -OH); 10,78 (1H, s a, -CONHOH).

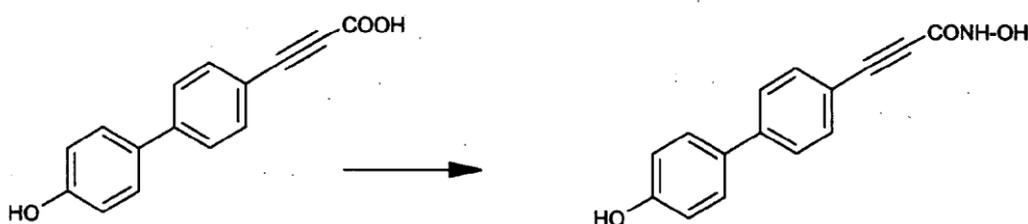
5 EN-EM: 402,48 [M-H]⁻ y 426,38 [M-Na]⁺.

Ejemplo 7

Preparación de *E*-3-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-propiolamida

El compuesto del título se preparó siguiendo diagrama de síntesis 7 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 7



10

Se disolvieron 40 mg (0,17 mmol) de ácido (4'-hidroxibifenil-4-il)-propiónico en una atmósfera de nitrógeno, en 13 μ l de DMF, después se añadieron 1,2 ml de CH₂Cl₂ y la solución se enfrió a 0°C. Después de la adición lenta de 33 μ l (0,38 mmol) de cloruro de oxalilo la solución se mantuvo en agitación a 0°C durante 40 min. Se añadió una solución de mg (0,68 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 148 μ l (1,06 mmol) de TEA en 0,7 ml de una mezcla 6:1 de THF/H₂O a 0°C, después la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. Después de la adición de CH₂Cl₂ la capa orgánica se lavó con HCl 2 N, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, obteniendo 30 mg de un sólido de color amarillo.

15

La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (LiChroprep RP-18, MERCK) usando como eluyente 1:1 de agua/metanol proporcionó 15 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

$R_f = 0,3$ (Gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, 90:10 CH₂Cl₂/MeOH)

20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 6,85 (2H, d, 2Ar, J = 8,93 Hz); 7,50 (2H, d, 2Ar, J = 8,93 Hz); 7,65-7,85(4H, m, 4Ar); 9,75 (1H, s a, -CONHOH); 10,50 (1H, s a, -CONHOH).

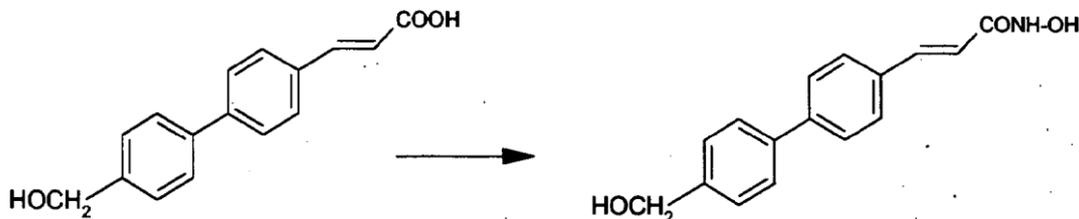
Ejemplo 8

Preparación de *E*-3-[4'-hidroximetilbifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST 3258)

El compuesto del título se preparó siguiendo el diagrama de síntesis 8 indicado de la siguiente manera.

25

Diagrama de síntesis 8



30

Se disolvieron 70 mg (0,28 mmol) de ácido *E*-4-hidroximetilfenilcinnámico en una atmósfera de nitrógeno en 3 ml de DMF, después se añadieron 107 mg (0,28 mmol) de HATU y 97 μ l (0,56 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta forma se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (22 mg, 0,31 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 48 mg de un sólido de color blanco.

P.f. 220-223°C desc. $R_f = 0,6$ (Gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, 90:10 de CH₂Cl₂/MeOH).

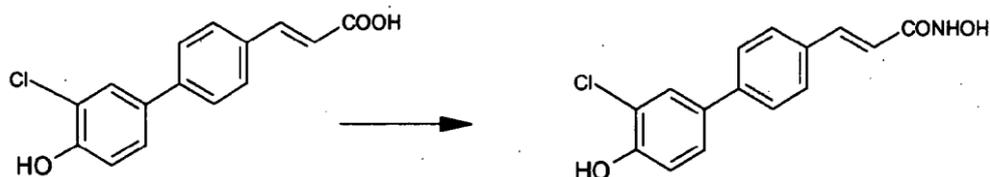
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,51 (2H, d, -CH₂-, J = 5,58 Hz); 5,20 (1H, t, -OH, J = 5,58 Hz); 6,47 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 7,38 (2H, d, 2Ar, J = 7,82 Hz); 7,47 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 7,54-7,77 (6H, m, 6Ar); 9,03 (1H, s a, -CONHOH); 10,75 (1H, s a, -CONHOH).

5 Ejemplo 9

Preparación de *E*-3-[3'-cloro-4'-hidroxibifenil-4-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (ST 3192)

El compuesto del título se preparó siguiendo el diagrama de síntesis 9 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 9



10 Se disolvieron 205 mg (0,75 mmol) de ácido *E*-3-cloro-4-hidroxifenilcinnámico en una atmósfera de nitrógeno en 7,5 ml de DMF, después se añadieron 285 mg (0,75 mmol) de HATU y 97 μ l (0,56 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (261 mg, 3,75 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 140 mg de un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa ((LiChrorep RP-18, MERCK) usando como eluyente 1:1 de agua/metanol y la cristalización en éter dietílico proporcionó 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 P.f. 172-175°C. $R_f = 0,16$ (RP18 MERCK, H₂O/MeOH 1:1).

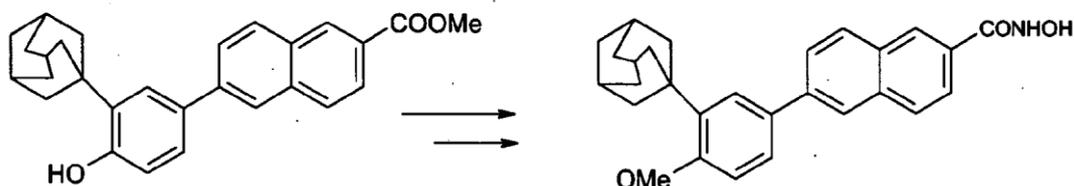
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 6,48 (1H, d, -CH=, J = 15,63 Hz); 7,05 (1H, d, 1Ar, J = 8,93 Hz); 7,40-7,74 (7H, m, 7Ar); 9,03 (1H, s a, -CONHOH); 10,50 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo 10

Preparación de *N*-hidroxiamida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-metoxifenil]-naftalen-2-carboxílico (ST3259)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 10 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 10



25 Se añadió 6-(3-adamantil-4-hidroxifenil)naftoato de metilo (506 mg, 1,23 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de NaH (80 mg, 60%) en DMF seca, la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C, después se añadió con 245 mg (1,7 mmol) de CH₃I, y se dejó durante 90 min a t.a. La recogida con 80 ml de agua fría, la extracción repetida con CH₂Cl₂, después con EtOAc, el secado y la evaporación de las fases orgánicas combinadas y la cromatografía (gel de sílice, hexano/EtOAc 9/1) produjo 300 mg de 6-(3-adamantil-4-metoxifenil)naftoato de metilo. Este compuesto (235 mg) se suspendió en una solución 1 M de NaOH en MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La evaporación, la recogida con agua, la adición de HCl y la filtración produjeron 227 mg de ácido 6-(3-adamantil-4-metoxifenil)naftoico, p.f. >300°C.

30 Este compuesto (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en una atmósfera de nitrógeno, en 2,4 ml de DMF, después se añadieron 92 mg (0,24 mmol) de HATU y 0,2 ml (1,21 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (84

35

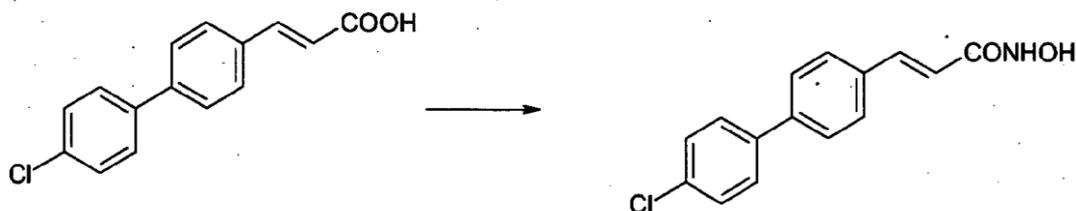
5 mg, 1,21 mmol), la mezcla se agitó 2 h a t.a. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 111 mg de producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 85:15 de MeOH/H₂O), p.f. 222°C, RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ: 1,76 (s, 6H, Adam.), 2,03 (s, 3H, Adam), 2,14 (s, 6H, Adam), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 7,12 (d, 1H, 1Ar, J = 8,56), 7,57 (d, 1H, 1Ar, J = 1,86), 7,65 (dd, 1H, 1Ar, J = 1,86, 8,93), 7,83 (dd, 1H, 1Ar, J = 8,56, 1,86), 7,88 (dd, 1H, 1Ar, J = 8,56, 1,86), 8,00-8,10 (m, 2H, 2Ar), 8,19 (s, 1H, 1Ar), 8,35 (s, 1H, 1Ar), 9,40 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

Ejemplo 11

Preparación de E-3-[4'-clorobifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3483)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 11 indicado de la siguiente manera.

10 Diagrama de síntesis 11



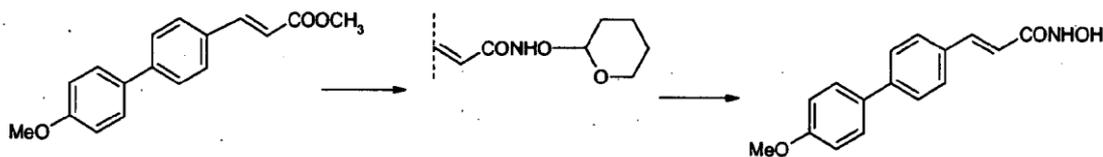
15 A una mezcla de 61 mg (0,22 mmol) de ácido 3-(4-clorobifenil)acrilico y 26 mg (0,22 mmol) de O-tetrahidropiranilhidroxilamina en 3 ml de THF, se le añadieron 0,45 ml (0,46 mmol) de litio hexadimetilsilazano, la mezcla se agitó durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno, después la reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto se evaporó, produciendo 79 mg de 2-tetrahidropiraniloxiamida de ácido 3-(4-clorobifenil)acrilico. Este compuesto (79 mg, 0,22 mmol) se disolvió en 3 ml de MeOH, se le añadieron 12 mg (0,066 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La filtración y el lavado con MeOH produjo la hidroxiamida del ácido 3-(4-clorobifenil)acrilico, p.f. 200-202°C, R_f = 0,6 (TLC sobre gel de sílice de Merck, 95/5 de CH₂Cl₂/MeOH), RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 6,50 (s, 1H, -CH=, J = 16,00 Hz), 7,49 (s, 1H, -CH=, J = 16,00 Hz), 7,50-7,75 (m, 8H, 8Ar), 9,10 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

20 Ejemplo 12

Preparación de E-3-[4'-metoxi-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3595)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 12 indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 12



25 Se disolvieron 200 mg (0,83 mmol) de 4-bromocinnamato de metilo en tolueno seco, se le añadieron 29 mg (0,025 mmol) de Pd (PPh₃)₄, una solución de 152 mg (0,91 mmol) de ácido 4-metoxibencenoborónico en 0,5 ml de EtOH, 1,66 ml de Na₂CO₃ 2 M en agua y se calentó a reflujo 2 h. La adición de EtOAc, el lavado con agua, después con salmuera, la filtración y la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice Merck) con mezclas de hexano/EtOAc de 95/5 a 8/2 proporcionó 112 mg de 3-(4-metoxibifenil)acrilato de metilo, p.f. 175-177°C.

30 Una solución del compuesto anterior (110 mg, 0,41 mmol) y de 2-tetrahidropiranil-O-hidroxilamina (48 mg, 0,41 mmol) en 6 ml de THF se enfrió a -78°C, se añadió con 0,81 ml de hexametildisilazano sódico, se agitó durante 2 h, después se calentó a -20°C, se enfrió de nuevo a -78°C, se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con AcOEt, el extracto se evaporó para dar 145 mg de 2-tetrahidropiraniloxiamida del ácido 3-(4-metoxibifenil)acrilico, en forma de un sólido de color amarillo.

35 Una solución del compuesto anterior (145 mg, 0,41 mmol) en 5 ml de MeOH se trató con 23 mg (0,12 mmol) de ácido p-toluenosulfónico, se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con MeOH, para dar 50 mg de hidroxiamida del ácido 3-(4-metoxibifenil)acrilico, p.f. 199°C (desc.), R_f 0,2 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5), RMN ¹H: (DMSO-d₆): 3,80 (s, 3H, OMe), 6,47 (d, 1H, -CH=, J = 15,6 Hz), 7,03 (d, 2H, 2Ar, J = 8,9 Hz), 7,48 (d, 1H, CH=, J = 15,6 Hz), 7,56-

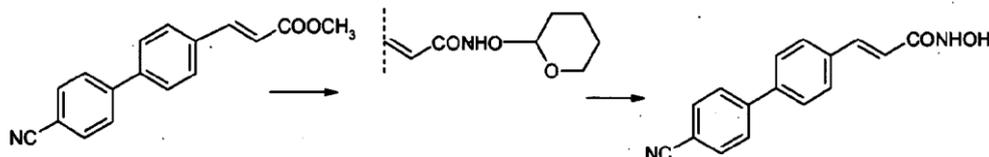
7,73 (m, 6H, 6Ar), 9,05 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 13

Preparación de *E*-3-[4'-ciano-bifenil-4-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (ST3604)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 13 indicado de la siguiente manera.

5 Diagrama de síntesis 13



10 Se disolvieron 820 mg (3,4 mmol) de 4-bromocinnamato de metilo en 7 ml de tolueno seco, se le añadieron 116 mg (0,1 mmol) de Pd(PPh₃)₄, una solución de 374 mg (1,1 mmol) de ácido 4-cianobencenoborónico en 2 ml de MeOH, 6,8 ml de Na₂CO₃ 2 M en agua y se calentó a reflujo durante 9 h. La adición de EtOAc, el lavado con agua, después con salmuera, la filtración y la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice Merck) con mezclas 9/1 de Hexano/EtOAc proporcionó 273 mg de 3-(4-cianobifenilil)acrilato de metilo, p.f. 150-152°C.

15 Una solución del compuesto anterior (270 mg, 1,02 mmol) y de 2-tetrahidropiranyl-O-hidroxilamina (117 mg, 1,02 mmol) en 14 ml de THF se enfrió a -78°C, añadido con 1,07 ml de hexametildisilazano sódico, se agitó durante 2 h, después se calentó a -20°C, se enfrió de nuevo a -78°C, se inactivó con NH₄Cl, se extrajo con AcOEt, el extracto se evaporó se sometió a cromatografía (gel de sílice Merck) con 6/4 de hexano/EtOAc para dar 189 mg de 2-tetrahidropiranylloxiamida del ácido 3-(4-cianobifenilil)acrilico, en forma de un sólido de color blanco, p.f. 211-213°C.

20 Una solución del compuesto anterior (187 mg, 0,54 mmol) en 5 ml de MeOH se trató con 30 mg (0,16 mmol) de ácido p-toluenosulfónico, se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con MeOH, produciendo 96 mg de hidroxilamida del ácido 3-(4-cianobifenilil)acrilico, p.f. 212-214°C, R_f 0,3 (CH₂Cl₂/MeOH 95/5), RMN ¹H: (DMSO-d₆): 6,54 (d, 1H, -CH=, J = 15,3 Hz), 7,51 (d, 1H, CH=, J = 15,3 Hz), 7,69 (d, 2H, 2Ar, J = 8,2 Hz), 7,82 (d, 2H, 2Ar, J = 8,2 Hz), 7,8-8,0 (m, 4H, 6Ar), 9,05 (s, 1H, NH), 10,80 (s, 1H, OH).

EJEMPLOS DE REFERENCIA

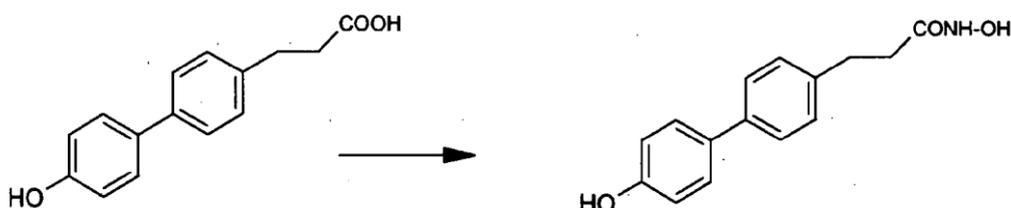
25 En esta sección nosotros indicamos la síntesis de algunos compuestos, que se han sintetizado y ensayado con fines comparativos, para mostrar la superioridad y las ventajas de los compuestos reivindicados sobre sus homólogos más cercanos.

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de *N*-hidroxi-3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-propionamida (ST 3208)

El compuesto del título se preparó siguiendo el diagrama de síntesis 1 R indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 1R



30 Se disolvieron 368 mg (1,5 mmol) de ácido 3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-propiónico en una atmósfera de nitrógeno en 15 ml de DMF, después se añadieron 568 mg (1,5 mmol) de HBTU y 1,23 ml (7,5 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (521 mg, 7,5 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. se retiró la DMF a presión reducida, el residuo se añadió con agua y se agitó a 0°C durante 15 min., obteniendo, después de la filtración, 354 mg de un sólido de color blanco (92%). P.f. 180-182°C. R_f = 0,1 (Gel de sílice 60F254 Merck, 95:5 de

35

CH₂Cl₂/MeOH)

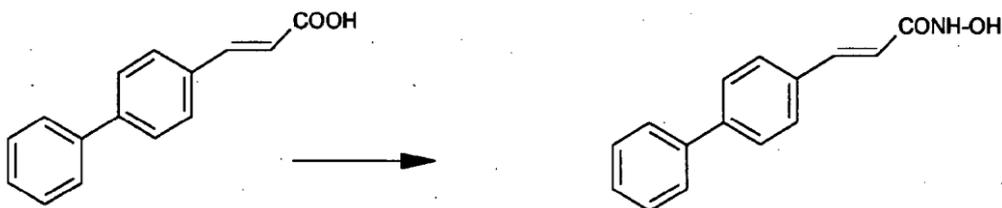
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,27 (2H, d, -CH₂-, J = 7,82 Hz); 2,81 (2H, d, -CH₂-, J = 7,82 Hz); 6,82 (2H, d, 2Ar, J = 8,93 Hz); 7,22 (2H, d, 2Ar, J = 8,19 Hz); 7,40-7,55 (4H, m, 4Ar); 8,75 (1H, s a, -CONHOH); 9,55 (1H, s a, -CONHOH); 10,45 (1H, s a, -OH).

5 Ejemplo de referencia 2

Preparación de *E*-3-(bifenil-4-il)-*N*-hidroxi-acrilamida (ST3256)

El compuesto del título se preparó siguiendo el diagrama de síntesis 2R indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 2R



10 Se disolvieron 200 mg (0,89 mmol) de ácido *E*-4-fenilcinnámico en una atmósfera de nitrógeno en 9 ml de DMF, después se añadieron 338 mg (0,89 mmol) de HATU y 308 μl (1,78 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (68 mg, 0,98 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 220 mg de un sólido de color blanco.

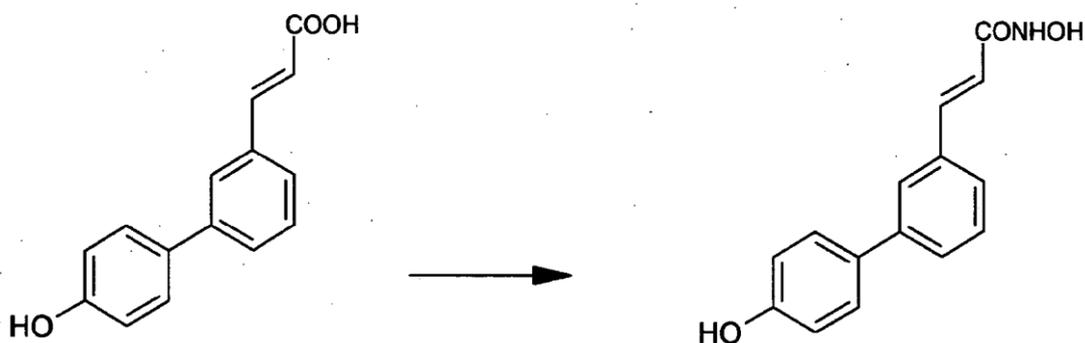
15 P.f. >168-170°C. R_f = 0,6 (Gel de sílice 60F254 Merck, 90:10 a CH₂Cl₂/MeOH) RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 6,48 (1H, d, -CH=, J = 16,00 Hz); 6,30-7,75 (10H, m, 9Ar + -CH=); 9,05 (1H, s a, -CONHOH). 10,50 (1H, s a, -CONHOH).

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de *E*-3-[4'-hidroxibifenil-3-il]-*N*-hidroxiacrilamida (ST3284)

El compuesto del título se preparó siguiendo el diagrama de síntesis 3R indicado de la siguiente manera.

20 Diagrama de síntesis 3R

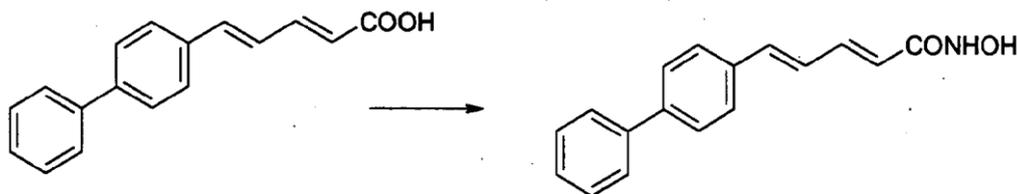


25 Se disolvieron 70 mg (0,29 mmol) de ácido *E*-3-(4'-hidroxibifenil-3-il)-acrílico en una atmósfera de nitrógeno en 3 ml de DMF, después se añadieron 109 mg (0,29 mmol) de HBTU y 100 μl (0,57 mmol) de DIPEA a 0°C. Después de 5 min se añadió clorhidrato de hidroxilamina (20 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 73 mg de un producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice tamponado con KH₂PO₄ usando como eluyente 95:5 de CH₂Cl₂/MeOH proporcionó 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. P.f. 127-128°C. R_f = 0,26 (Gel de sílice 60F254 Merck, 90:10 de CH₂Cl₂/MeOH) RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 6,51 (1H, d, -CH=, J = 16 Hz); 6,85 (2H, d, 2Ar, J = 8,93 Hz); 7,35-7,80 (7H, m, 6Ar + -CH=); 9,03 (1H, s a, -CONHOH); 9,60 (1H, s a, -OH); 10,50 (1H, s a, -CONHOH).

30

Ejemplo de Referencia 4Preparación de N-hidroxiamida del ácido *E,E*-5-bifenilil-pentadienoico (ST3400)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 4R indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 4R

5

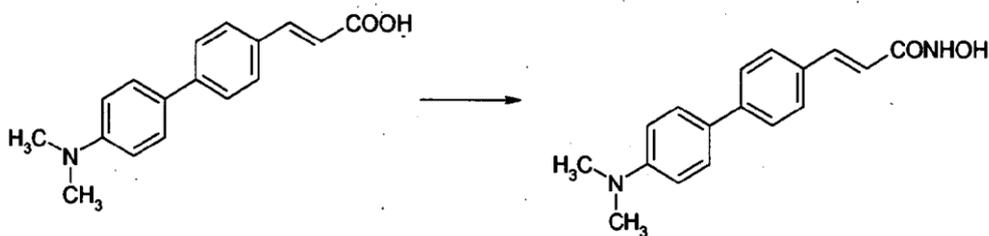
10

Se disolvieron 168 mg (0,7 mmol) de ácido *E,E*-5-bifenilil-pentadienoico (preparado de acuerdo con L.M. Werbel y col. J. Med. Chem. 10, 366 (1967)) en una atmósfera de nitrógeno en 7 ml de DMF, después se añadieron 267 mg (0,7 mmol) de HBTU y 245 μ l (0,56 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (54 mg, 0,77 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, 53 mg de producto. RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ : 6,02 (s, 1H, -CH=, J = 14,89 Hz), 6,90-7,40 (m, 3H), 7,40 (m, 1H, 1Ar), 7,45-7,50 (m, 2H, 2Ar), 7,60-7,75 (m, 6H, 6Ar), 9,00 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 5Preparación de E-3-[4'-dimetilaminobifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida (ST3444)

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con diagrama de síntesis 5R indicado de la siguiente manera.

Diagrama de síntesis 5R

20

25

Se disolvieron 35 mg (0,13 mmol) de ácido *E*-4-(4-dimetilaminofenil)cinnámico (preparado por reacción de Suzuki de 4-dimetilamino-bromobenceno con 4-bromocinnamato de metilo seguido de hidrólisis de del éster) en una atmósfera de nitrógeno en 1,3 ml de DMF, después se añadieron 55 mg (0,14 mmol) de HBTU y 43 μ l (0,26 mmol) de DIPEA y la solución obtenida de esta manera se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (10 mg, 0,14 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se lavó con agua, obteniendo, después de la filtración, secado y recogida con éter, 25 mg de producto, p.f. 260-263°C (desc.). RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ : 2,95 (s, 6H, N(CH $_3$) $_2$), 6,44 (s, 1H, -CH=, J = 16,38 Hz), 6,80 (d, 2H, 2Ar, J = 8,93 Hz), 7,46 (d, 1H, CH=, J = 16 Hz), 7,52-7,70 (m, 6H, 6Ar), 9,00 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

ESTUDIOS BIOLÓGICOSResultados de Citotoxicidad

30

35

En el presente documento se describe el efecto citotóxico de algunos compuestos de bifenilo y fenilnaftilo que llevan un grupo de ácido hidroxámico. Estas moléculas poseen características farmacológicas distintivas de los correspondientes compuestos que llevan un grupo de ácido carboxílico. Las estructuras químicas de los compuestos ensayados de la invención y de los compuestos correspondientes que llevan un grupo de ácido carboxílico se describen en la Figura 1. Para ensayar los efectos de los compuestos sobre el crecimiento celular se usaron leucemia promielocítica humana NB4, células de carcinoma no microcítico NCI-H460, H460/(R9A) (resistente a compuestos que llevan ácido carboxílico: ST1898, ST1926, ST1964), células de carcinoma de colon humano HCT-116, IGROV-1 e IGROV-1/Pt (células de carcinoma ovárico sensible y de carcinoma ovárico resistente a platino, respectivamente). Las

células de tumor NB4 y NCI-H460 se cultivaron en RPMI 1640 que contenía suero fetal bovino al 10% (GIBCO), las células de tumor HCT-116 se cultivaron en 5A de McCoy que contenía suero fetal bovino al 10% (GIBCO), IGROV-1 e IGROV-1/Pt se cultivaron en DMEM que contenía suero fetal bovino al 10% (GIBCO).

Las células tumorales se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a aproximadamente el 10% de confluencia y se dejaron unirse y recuperarse durante al menos 24 h. Después se añadieron concentraciones variables de los fármacos a cada pocillo para calcular su valor de CI₅₀ (la concentración que inhibe el 50% de la supervivencia celular). Las placas se incubaron durante 24 h a 37°C. Al final del tratamiento, para las células de tumor NB4 en suspensión, el procedimiento se realizó del siguiente modo: el medio de cultivo se retiró mediante centrifugación de las placas a 1600 x g durante 10 min y se retiró el sobrenadante. Se añadieron 250 µl de PBS, después las placas se centrifugaron a 1600 x g durante 10 min, se retiró el sobrenadante. Se añadieron 200 µl/pocillo de medio de cultivo RPMI 1640 que contenía FCS al 10% y las placas se incubaron a 37°C durante otras 48 h. Las placas se volvieron a centrifugar a 1600 x g durante 10 min, se retiró el medio de cultivo y se añadieron 200 µl de PBS y 50 µl de TCA al 80% frío. Las placas se incubaron en hielo durante al menos 1 h. Se retiró el TCA, las placas se lavaron 3 veces mediante inmersión en agua destilada y se secaron sobre papel y a 40°C durante 4 min. Después se añadieron 200 µl de sulforrodamina B al 0,4% en ácido acético al 1%. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante otros 30 min. Se retiró la sulforrodamina B, las placas se lavaron mediante inmersión en ácido acético al 1% 3 veces, después se secaron sobre papel y a 40°C durante 5 min. Después se añadieron 200 µl de Tris 10 mM, las placas se mantuvieron con agitación durante 20 min. Se determinó la supervivencia de las células como densidad óptica mediante un espectrofluorímetro Multiskan a 540 nm. Para las células tumorales en adhesión (NCI-H460 y HCT-116), el procedimiento fue como se ha mencionado anteriormente, excepto porque al final del tratamiento las placas se lavaron mediante retirada del sobrenadante y adición de PBS 3 veces sin centrifugación. Además, el último día del ensayo, el sobrenadante se retiró sin centrifugación.

La cantidad de células muertas se calculó como el porcentaje de disminución en la unión de sulforrodamina B en comparación con cultivos de control. Los valores de CI₅₀ (la concentración que inhibe al 50% de la supervivencia de las células) se calcularon con el programa "ALLFIT".

La línea de células tumorales resistente NCI H460 R9A era un clon seleccionado para la resistencia a ST1926 (Tabla 3). Para obtener la línea de células tumorales resistente, las células de tumor NCI-H460 sensibles se trataron con ST1926 2 µM durante 24 horas y se mantuvieron en un medio sin fármaco durante un tiempo de recuperación de 7 días. Después, las células que habían sobrevivido se cultivaron aplicando una presión selectiva continua de ST1926 2 µM (10xCI₅₀). Las células NCI-H460 resistentes se subcultivaron 3-4 veces antes de aumentar la concentración de ST1926 a 4 µM (20xCI₅₀). Las células que habían sobrevivido se sembraron en placas de 96 pocillos para aislar los clones de células resistentes y se mantuvieron en medio completo con 4 µM de ST1926. La línea de células tumorales se mantuvo al menos durante una semana, antes de sembrar para el ensayo de citotoxicidad de SRB, en un medio sin suero.

Sorprendentemente, los derivados hidroxámicos ST2782 y ST3056 mostraron, con respecto a los correspondientes compuestos que llevan un grupo de ácido carboxílico (ST2188 y ST1898, respectivamente), una actividad antiproliferativa mejorada sobre diferentes líneas de células tumorales (Tabla 1). La diferencia en la actividad se convierte en impresionante para ST2782 cuando se compara con ST2188.

Tabla 1: Citotoxicidad de diferentes compuestos sobre células tumorales NB4, IGROV-1 e IGROV-1/Pt

Compuesto	NB4	IGROV-1	IGROV-1/Pt
	CI₅₀ ± DT, µM		
ST2188	78,8 ± 7,4	89 ± 11	156 ± 2
ST2782	2,3 ± 0,02	8,8 ± 3	7,7 ± 1,6
ST1898	1,1 ± 0,07	1,19 ± 0,05	1,43 ± 0,05
ST 3056	0,60 ± 0,05	0,96 ± 0,03	1,79 ± 0,07

Además, los derivados hidroxámicos ST2782, ST2992, ST3081, ST3088, ST3056, ST2142 mostraron una actividad antiproliferativa significativa sobre diferentes células tumorales (Tabla 2).

Tabla 2: Citotoxicidad de diferentes compuestos sobre células tumorales NCI-H460, HCT-116, IGROV-1 e IGROV-1/Pt

Compuesto	NCI-H460	HCT-116	IGROV-1	IGROV-1/Pt
	CI₅₀ ± DT, μM			
ST2992	1,2 ± 0,03	3,0 ± 0,2	0,77 ± 0,05	0,55 ± 0,05
ST2142	1,0 ± 0,06	2,9 ± 0,2	0,65 ± 0,1	1,1 ± 0,03
ST3056	0,62 ± 0,04	1,3 ± 0,1	0,96 ± 0,03	1,79 ± 0,07
ST3081	1,0 ± 0,04	2,55 ± 0,03	1,22 ± 0,04	0,84 ± 0,02
ST2782	6,0 ± 0,9	6,7 ± 0,7	8,8 ± 0,3	7,7 ± 1,6
(Cont)				
ST3088	5,4 ± 0,3	5,4 ± 0,9	1,34 ± 0,04	1,61 ± 0,1

5 Sorprendentemente, estos compuestos también eran eficaces como agentes citotóxicos sobre una línea celular de carcinoma de pulmón H460/(R9A) seleccionada por su resistencia a compuestos que llevan un grupo de ácido carboxílico (ST1898, ST1926, ST1964).

10 Para evaluar el efecto del compuesto sobre la supervivencia de las células se usó el ensayo de sulforrodamina B. La cantidad de células muertas se calculó como el porcentaje de disminución en la unión de sulforrodamina B en comparación con cultivos de control. Los valores de CI₅₀ (la concentración que inhibe el 50% de la supervivencia de las células) se calcularon con el programa "ALLFIT".

15 Como se muestra en la Tabla 3, aunque los correspondientes compuestos que llevan grupos de ácido carboxílico, por ejemplo, ST1926, ST1964 (CD437), ST1898 eran 34-78 veces menos eficaces sobre H460/R9A, los derivados hidroxámicos, por ejemplo, ST2142, ST2992, ST3056 superaron completamente la resistencia, confirmando por tanto que los compuestos seleccionados tenían diferencias farmacológicas específicas de los compuestos carboxílicos correspondientes. De forma interesante, la misma característica se conserva por ST2782, ST3081 y ST3088.

Tabla 3: Citotoxicidad de diferentes compuestos sobre células tumorales NCI-H460, NCI-460 R9A

Compuesto	NCI-H460	NCI-H460 R9A	RI
	CI₅₀ ± DT, μM		
<u>ST1926</u>	<u>0,13 ± 0,01</u>	<u>10,1 ± 0,7</u>	<u>77,7</u>
ST2992	1,2 ± 0,03	1,2 ± 0,1	1,0
<u>ST1964 (CD437)</u>	<u>0,37 ± 0,02</u>	<u>12,7 ± 0,7</u>	<u>34</u>
ST2142	1,0 ± 0,06	2,2 ± 0,1	2,2
<u>ST1898</u>	<u>1,2 ± 0,02</u>	<u>64,4 ± 5,0</u>	<u>53,6</u>

Compuesto	NCI-H460	NCI-H460 R9A	RI
	CI50 ± DT, µM		
ST3056	0,62 ± 0,04	1,2 ± 0,04	1,9
ST3081	1,48 ± 0,19	1,39 ± 0,14	0,94

(cont)

ST2782	0,59 ± 0,07	1,80 ± 0,16	3,0
ST3088	54 ± 0,3	7,5 ± 0,1	1,4
R.I. [RI = índice de resistencia (CI50 sobre la línea de células de tumor resistente/CI50 sobre la línea de células de tumor sensible)]			

Actividad de citodiferenciación

Resultados

5 La leucemia promielocítica aguda (APL) es una forma de leucemia mielógena aguda con translocaciones cromosómicas típicas que conducen a la expresión de proteínas de fusión anormales que implican el receptor de ácido retinoico (RAR) nuclear α . Estas proteínas de fusión actúan como oncogenes y son responsables del bloque de diferenciación y de la expansión del clon leucémico. En la mayoría de los pacientes con APL, la translocación implica los cromosomas 15 y 17 y conduce a la síntesis de RAR α de leucemia promielocítica (PML). La APL es objeto de un estudio
10 intenso, ya que representa el único ejemplo de enfermedad neoplásica que se puede tratar con un enfoque de citodiferenciación. Los pacientes con APL se inducen hasta remisión clínica con ácido retinoico *todo trans* (ATRA), que fuerza al blasto leucémico a adquirir muchas de las características de los neutrófilos diferenciados terminalmente. Éstas incluyen una vida corta y la propensión a someterse a un proceso natural de muerte celular programada o apoptosis.

15 Aunque el éxito obtenido con pacientes con APL ha generado entusiasmo para el uso clínico de ATRA en el tratamiento de leucemia y otras enfermedades neoplásicas, la eficacia terapéutica de este compuesto todavía se ve obstaculizada por problemas tales como resistencia y toxicidad. Una posible estrategia para aumentar el índice terapéutico de ATRA es el desarrollo de combinaciones farmacológicas basadas en ATRA que sean más potentes y que se toleren más fácilmente que los componentes individuales.

20 Los aspectos pertinentes del programa de diferenciación puesto en marcha por ATRA en células de APL se puede reproducir en cultivos primarios de blastos leucémicos y en la línea de células NB4 derivada, que es un modelo único para el estudio de la actividad farmacológica de ATRA y derivados. Las concentraciones farmacológicas de ATRA detienen el crecimiento de blastos NB4 y diferencian los mismos hasta células que se parecen a neutrófilos maduros. Esto va seguido de un lento proceso de apoptosis. Como se ha descrito en la Tabla 3, los presentes inventores usaron células NB4 para demostrar que tales diferentes compuestos potencian la actividad farmacológica de ATRA. En particular, la diferenciación de las células de tumor NB4 inducida mediante los compuestos se determinó mediante
25 reducción con nitroazul de tetrazolio (NBT). Las células de leucemia promielocítica NB4 se sembraron a una densidad de 150000 células/ml en medio RPMI 1640 que contenía FCS al 10%. Para medir el efecto de citodiferenciación de las moléculas, las células tumorales se trataron con los compuestos a diferentes concentraciones comenzando con al menos 0,4 µM a 0,01 µM, mientras que para medir la acción de aumento de las moléculas de actividad ATRA, las células NB4 se trataron con concentraciones crecientes de las moléculas en presencia o ausencia de ATRA a una
30 concentración subóptima (5 nM).

35 Las células tumorales se incubaron durante 3 días a 37°C sin sustituir el medio de cultivo. Para medir el efecto prodiferenciación se recogieron 500.000 células, se centrifugaron y resuspendieron en 1 ml de medio RPMI 1640 que contenía FCS al 10%, 1 mg/ml de nitroazul de tetrazolio (NBT) y 100 ng de PMA (4-forbol-12-miristato-13-acetato). Las células tumorales resuspendidas se incubaron a 37°C durante 60 min. Al final de la incubación, las células tumorales se centrifugaron y el sedimento se resuspendió en 1 ml de PBS que contenía Triton X 100 al 10%. Las muestras se sonicaron y se determinó la absorbancia a 540 nm con un espectrofotómetro. La diferenciación de las células tumorales

5

como CA50 (concentración de activación) se evaluó como la concentración del compuesto que da el 50% de la máxima inducción de actividad reductora de NBT con o sin ATRA. Como se muestra en la Tabla 4, los compuestos en solitario no fueron capaces de inducir la diferenciación de las células de tumor NB4, mientras que cuando se combinaron con una concentración subóptima de ATRA (5 nM), algunas moléculas aumentaron la diferenciación inducida por ATRA. El compuesto más potentes fue ST2992 con un valor de CA50 de 0,19 μM comparable con ST2142 (CA50 = 0,31 μM) seguido por ST2782 con valores de CA50 que varían alrededor de 2,47 μM .

Sorprendentemente, ninguno de los análogos más próximos (ST1926, ST1964, ST3444, ST3256, ST3400) mostró resultados similares.

10

Tabla 4: Efecto de aumento de los derivados hidroxámicos sobre la actividad de citodiferenciación de ATRA sobre células de tumor NB4

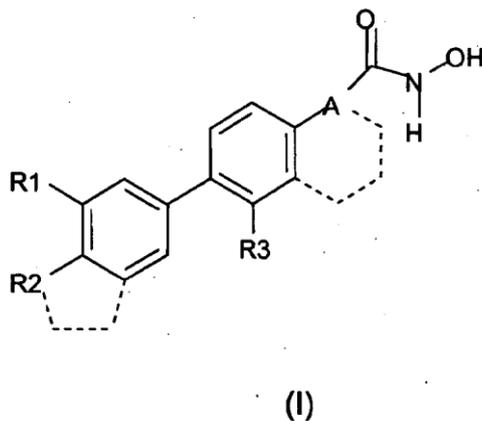
Compuesto	CI50 ($\mu\text{M} \pm \text{DT}$)	Diferenciación CA50 (μM)
ST1926	0,082 \pm 0,005	sin diferenciación
ATRA+ST1926	/	sin diferenciación
ST2992	0,68 \pm 0,07	sin diferenciación
ATRA+ST2992	/	0,19 \pm 0,002
ST1964 (CD437)	0,4 \pm 0,05	sin diferenciación
ATRA+ST1964 (CD437)	/	sin diferenciación

(cont)

ST2142	2,4 \pm 0,08	sin diferenciación
ATRA+ST2142	/	0,31 \pm 0,04
ST2782	2,3 \pm 0,02	sin diferenciación
ATRA+ST2782	/	2,47 \pm 0,5
ST3444	0,86 \pm 0,05	sin diferenciación
ATRA+ST3444	/	sin diferenciación
ST3256	0,9 \pm 0,1	sin diferenciación
ATRA+ST3256	/	sin diferenciación
ST3400	0,66 \pm 0,003	sin diferenciación
ATRA+ST3400	/	sin diferenciación

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),



en la que:

- 5
- R1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, adamantilo, Cl;
 - R2 se selecciona entre el grupo que consiste en OMe, Cl, CN y $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ en el que n se selecciona entre 0, 1 y 2; o
 - R2, tomado junto al anillo al que está unido, forma un derivado de metilen- o etilen-dioxi;
 - R3 se selecciona entre H y Cl;
- 10
- A es uno de los siguientes grupos divalentes: $[\text{CH}=\text{CH}]$ (trans), $[\text{C}=\text{C}]$, o, tomado junto al anillo al que está unido, forma un grupo naftilo.
2. El compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 15
- E*-3-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 - E*-3-[3'-(1-adamantil)-4'-hidroxi-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 - N-hidroxiamida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-hidroxifenil]-naftalen-2-carboxílico;
 - N-hidroxiamida del ácido 6-[3-1-(adamantil)-4-metoxifenil]-naftalen-2-carboxílico;
 - 3-[4-(8-adamantan-1-il-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida;
 - E*-3-(3'-adamantan-1-il-2-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 20
- E*-3-(3'-adamantan-1-il-4'-metoxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 - E*-3-(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-propiolamida;
 - E*-3-(4'-hidroximetil-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 - E*-3-(3'-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 - E*-3-[4'-metoxi-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- 25
- E*-3-[4'-ciano-bifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida; y
 - E*-3-[4'-clorobifenil-4-il]-N-hidroxi-acrilamida.
3. Un procedimiento para preparar los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende hacer reaccionar los ácidos carboxílicos correspondientes con clorhidrato de hidroxilamina.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, como un medicamento.

5. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento de patologías tumorales.
- 5 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento de una patología tumoral, en la que el tumor ha mostrado resistencia a fármaco a otros fármacos antitumorales usados para el mismo tratamiento.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que la patología tumoral se selecciona entre el grupo que consiste en sarcoma, carcinoma, carcinoide, tumor óseo, tumor neuroendocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica y enfermedad de Hodgkin.
- 10 9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que el principio activo se combina con uno o más agentes antitumorales conocidos.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente antitumoral conocido se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa, agentes antitubulina, compuestos intercalantes, antimetabolitos, productos naturales tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, enzimas, taxanos y compuestos de citodiferenciación.
- 15 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto antitumoral de citodiferenciación es ácido retinoico todo *trans*.
12. Un procedimiento para preparar la composición de acuerdo con cualquier reivindicación de 5 a 11 que comprende mezclar el principio activo con al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a 2, para la preparación de una medicina con actividad antitumoral.
14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a 2, para la preparación de una medicina para el tratamiento de una patología tumoral, en la que el tumor ha mostrado resistencia a fármaco a otros fármacos antitumorales usados para el mismo tratamiento.
- 25 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en sarcoma, carcinoma, carcinoide, tumor óseo, tumor neuroendocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacariocítica y enfermedad de Hodgkin.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el tumor es leucemia promielocítica aguda.
- 30 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que el compuesto se combina con uno o más agentes antitumorales conocidos.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agente antitumoral conocido es ácido retinoico todo *trans*.
- 35 19. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una patología tumoral, en el que el tumor ha mostrado resistencia a fármaco a otros fármacos antitumorales usados para el mismo tratamiento.
20. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en sarcoma, carcinoma, carcinoide, tumor óseo, tumor neuroendocrino, leucemia linfoide, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide, leucemia monocítica, leucemia megacariocítica y enfermedad de Hodgkin.
- 40 21. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el tumor es leucemia promielocítica aguda.
22. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 19 a 21, en el que el compuesto se combina con uno o más agentes antitumorales conocidos.
- 45 23. El compuesto para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el agente antitumoral conocido es ácido retinoico todo *trans*.

Figura 1

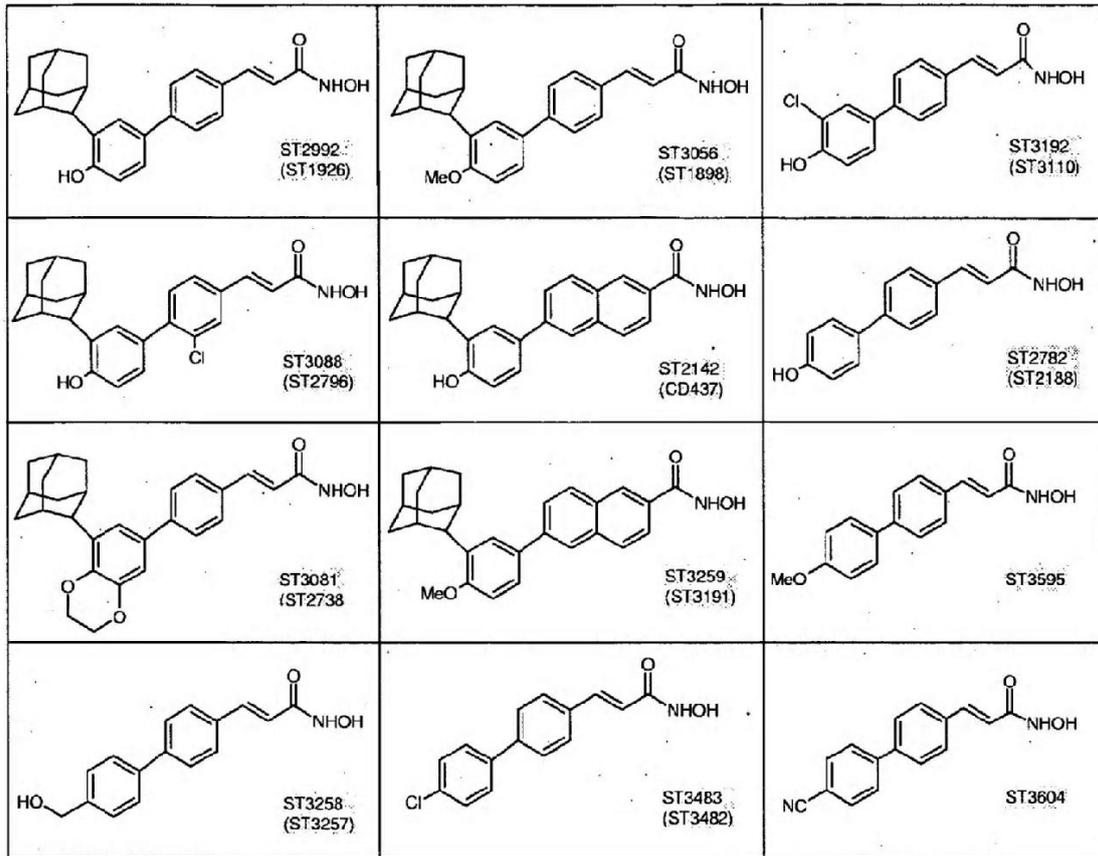


Figura 2

