

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 079**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 38/12** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/4406** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2004 E 10162953 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2238982**

54 Título: **Agente terapéutico para sarcoma de tejidos blandos**

30 Prioridad:

**27.06.2003 JP 2003183643**

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

**04.03.2013**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-  
KU  
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, TATSUO;  
OZAKI, TOSHIFUMI y  
OUCHIDA, MAMORU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 397 079 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

Agente terapéutico para sarcoma de tejidos blandos.

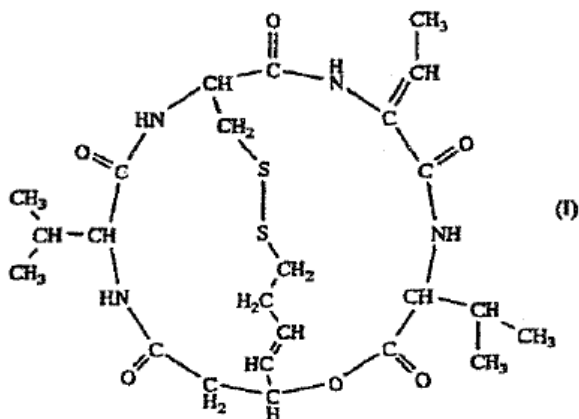
## Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el sarcoma del tejido blando, que contiene un inhibidor de histona desacetilasa como ingrediente activo.

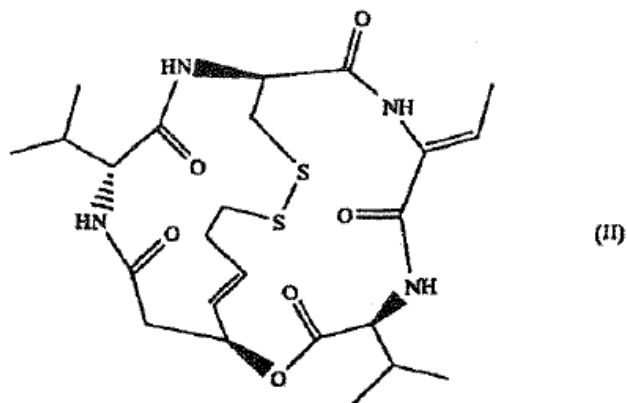
## Antecedentes de la técnica

10 En general, cuando hay un informe de una sustancia o un compuesto que tiene una actividad antitumoral y el informe se basa únicamente en resultados *in vitro*, se ha observado que dichos resultados presentados no sugieren directamente resultados *in vivo*. En otras palabras, una sustancia que muestra una actividad antitumoral *in vitro* no muestra necesariamente una actividad antitumoral *in vivo*, y la aplicación de una sustancia que muestra una actividad antitumoral *in vitro* directamente como un agente antitumoral es difícil.

Por ejemplo, se ha presentado que un compuesto representado por la fórmula (I)



15 (también denominado de aquí en adelante como compuesto A; SEQ ID; N° 1), particularmente un estereoisómero de la fórmula (II)



20 (también denominado de aquí en adelante como compuesto B o FK228), inhibe de forma selectiva la histona desacetilasa para derivar en una potente actividad antitumoral, y que esta sustancia provoca la alta acetilación de la histona en las células tratadas, induciendo así la actividad reguladora de la transcripción de diversos genes, la actividad inhibidora del ciclo celular y la apoptosis (por ejemplo, documento JP-B-7-64872 (que corresponde a la Patente de EE.UU. núm. 4977138), "Experimental Cell Research", EE.UU. (1998), vol. 241, págs. 126-133). Tal y como está la situación actual, sin embargo, hay muchos problemas aún que resolver, tal como si los resultados *in vitro* son aplicables directamente *in vivo* o no, si un efecto *in vivo* útil puede permitirse en cualquier tumor o no, y similares. No se han verificado nunca informes de actividades antitumorales *in vitro* e *in vivo* contra el sarcoma de

25 tejido blando (particularmente sarcoma sinovial) de la presente invención.

La histona desacetilasa es una enzima metalo-desacetilante que coordina Zn a un centro activo (M.S. Finin et al., Nature, 401, 188-193 (1999)). Esta enzima se considera que cambia la afinidad de diversas histonas acetiladas por el ADN. El fenómeno biológico directo provocado así es un cambio en la estructura de la cromatina. La unidad mínima de la estructura de cromatina es un nucleosoma en el que un ADN de 146 bp se enrolla 1,8 veces en el sentido contrario del reloj alrededor de un octámero de histona (H2A, H2B, H3 y H4, 2 moléculas de cada, núcleo de histona). El núcleo de histona estabiliza la estructura del nucleosoma por interacción de la carga positiva del extremo N de cada proteína histona con el ADN. La acetilación de la histona está controlada por el equilibrio entre una reacción de acetilación que implica la histona acetiltransferasa y una reacción de desacetilación que implica la histona desacetilasa. Se considera que la acetilación de la histona se da en un residuo de lisina donde el extremo N de la proteína histona se ha conservado bien de forma evolutiva, debido a que un núcleo de proteína histona pierde cargas en el extremo N, la interacción con el ADN se atenúa, y la estructura del nucleosoma se vuelve inestable. Por consiguiente, la desacetilación de la histona se considera que es la inversa de la misma, a saber, un cambio hacia la estabilización de la estructura del nucleosoma. Sin embargo, a que grado la acetilación cambia la estructura de la cromatina y como se relaciona con la regulación transcripcional, etc. inducida así de forma secundaria, no está claro en muchos aspectos.

Como características genéticas del sarcoma sinovial, se ha presentado que, en aproximadamente el 97% de todos los sarcomas sinoviales, el gen SYT presente en el cromosoma 18 y el gen SSX presente en el cromosoma X están fusionados debido a la translocación cromosómica t (18,X) para expresar una proteína quimera denominada SYT-SSX, y la proteína SYT que constituye la región N terminal de esta proteína está unida con una proteína asociada a la remodelación de la cromatina tal como p300 y BRM para formar un complejo (Josiane E. Eid et al., Cell, 102, 839-848 (2000)). El sarcoma sinovial es una clase de sarcoma de tejido blando desarrollado en las cuatro extremidades y el tronco del cuerpo de machos y hembras, y su terapia primaria incluye la eliminación del tumor mediante operación y quimioterapia antes y después de la operación. Sin embargo, la quimioterapia se asocia con una pobre prognosis y un índice de supervivencia de cinco años es aproximadamente el 60-70%. Así, una cura eficaz no se ha establecido aún.

#### Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando, que contiene un inhibidor de histona desacetilasa, a saber, compuesto A, compuesto B, sus productos de reducción o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como un ingrediente activo.

En un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente, se ha considerado que, en el sarcoma sinovial, la formación del complejo mencionado anteriormente de proteína SYT-SSX, una proteína asociada a la remodelación de la cromatina y la proteína asociada a la histona desacetilasa (HDAC), mejora la actividad de la histona desacetilasa, que a su vez tiene un efecto en la cancerización, desarrollo y/o proliferación, de sarcoma sinovial, y han conducido a estudios intensivos del efecto de la inhibición de la histona desacetilasa en diversas cepas celulares de sarcoma sinovial (HS-SY-2, YaFuSS, SYO-1) que expresan la proteína SYT-SSX. Como resultado, se ha encontrado que el compuesto B y la tricostatina A, que son inhibidores de la histona desacetilasa, muestran una potente actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* frente a las células que expresan la proteína SYT-SSX. Además, se ha encontrado que también muestran una potente actividad antitumoral frente a una cepa celular de sarcoma sinovial (HTB93) que no expresa la proteína SYT-SSX. Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando, que comprende un inhibidor de histona desacetilasa de la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

(2) El agente terapéutico de (1) mencionado anteriormente, en donde el sarcoma de tejido blando es como se describe en la reivindicación 1.

(3) El agente terapéutico de (1) o (2) mencionado anteriormente, en donde el sarcoma de tejido blando es un sarcoma que expresa la proteína SYT-SSX.

(4) El agente terapéutico de (1) mencionado anteriormente, en donde el inhibidor de histona desacetilasa es el compuesto A o el compuesto B, o una forma reducida de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra una acción antitumoral *in vitro* del FK228 frente a la cepa celular de sarcoma sinovial HS-SY-2, que es una de las cepas celulares de sarcoma sinovial que expresan la proteína SYT-SSX.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra una acción antitumoral *in vitro* de FK228 frente a la cepa celular de sarcoma sinovial YaFuSS, que es una de las cepas celulares de sarcoma sinovial que expresan la proteína SYT-SSX.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra una acción antitumoral *in vitro* de FK228 frente a la cepa celular de sarcoma sinovial SYO-1, que es una de las cepas celulares de sarcoma sinovial que expresan la proteína SYT-SSX.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra una acción antitumoral *in vivo* de FK228 frente a la cepa celular de sarcoma sinovial SYO-1, que es una de las cepas celulares de sarcoma sinovial que expresan la proteína SYT-SSX.

- 5 La Fig. 5 es un gráfico que muestra un efecto antitumoral *in vitro* de FK228 en la cepa celular de sarcoma sinovial HTB93, que es una de las cepas celulares de sarcoma sinovial que no expresa la proteína SYT-SSX.

### Descripción Detallada de la Invención

10 El "inhibidor de la histona desacetilasa", también denominado como "inhibidor de HDAC" o "HDACi", en la presente invención es un compuesto que enlaza a un sitio activo de la histona desacetilasa de forma competitiva con sustratos, y/o un compuesto que reduce o inhibe la actividad enzimática de la histona desacetilasa, e incluye cualquier compuesto (sintético o natural) presentado o que se presentará en el futuro por tener actividad inhibidora de la histona desacetilasa. Para ser específico, puede mencionarse el compuesto A mencionado anteriormente, una sal del mismo y una forma acetilada del mismo, forma tiol (forma reducida) con enlace S-S reducido como se describe en el documento WO02/06307.

15 Mientras el compuesto A (y otros HDACi) pueden tener un estereoisómero (por ejemplo, compuesto B) basado en un átomo de carbono asimétrico o un doble enlace, tal como una forma ópticamente activa, un isómero geométrico y similares, todos estos isómeros y mezclas de los mismos también se abarcan en el alcance del inhibidor de histona desacetilasa para usar en la presente invención.

20 En la presente memoria, a menos que se especifique de forma particular, una referencia simple al compuesto A indica un grupo de compuestos a pesar de la estereoisomería, que incluye un compuesto B representado por la fórmula (II).

Además, los compuestos solvato (por ejemplo, compuestos de inclusión (por ejemplo, hidrato)), formas anhidras, otros polimorfos cristalinos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del compuesto A, compuesto B y sales de los mismos, se abarcan también en el alcance de la presente invención.

25 El compuesto A o una sal del mismo son sustancias conocidas y disponibles. Por ejemplo, el compuesto B, que es uno de los estereoisómeros del compuesto A, puede obtenerse cultivando una cepa que pertenece al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir el compuesto B, bajo condiciones aeróbicas, y cosechando la sustancia a partir de su caldo de cultivo. Como la cepa que pertenece al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir el compuesto B, por ejemplo, puede mencionarse *Chromobacterium violaceum* WB968 (FERM BP-1968). Más específicamente, el compuesto B puede obtenerse a partir de una cepa productora de compuesto B como se describe en el documento JP-B-7-64872 (que corresponde a la Patente de EE.UU. núm. 4977138). El compuesto B se cosecha preferiblemente a partir de la cepa que pertenece al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir compuesto B, porque puede obtenerse más fácilmente. El compuesto B sintético o semi-sintético también es ventajoso en que no es necesaria una etapa de purificación adicional o puede reducirse el número de etapas. De forma similar, los compuestos A distintos del compuesto B pueden obtenerse además por semi-síntesis o síntesis total por métodos conocidos de forma convencional. Para ser más específicos, puede producirse según el método presentado por Khan W. Li, et al. (J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, 7237-7238 (1996)).

30 Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A o compuesto B, incluye sales con una sal de adición de base o de ácido tal como sales con base inorgánica (por ejemplo, sales de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio, sales de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio), sales con una base orgánica (por ejemplo, sales de amina orgánica tal como sal de trietilamina, sal de diisopropilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina), sales de adición de ácido inorgánico (por ejemplo, cloruro, bromuro, sulfato, fosfato), sales de adición de ácido carboxílico o ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato), sales con un aminoácido básico o ácido (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico).

35 En la presente invención, *in vivo* e *in vitro* quiere decir como se usan generalmente en este campo. A saber, "*in vivo*" quiere decir un estado donde las funciones y reacciones del organismo vivo diana puede expresarse en organismos vivos, e "*in vitro*" quiere decir que dichas funciones y reacciones pueden expresarse *in vitro* (sistema de cultivo tisular, sistema de cultivo celular, sistema libre de células).

40 Los sarcomas de tejido blando son histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma, rabdomiosarcoma, leiomioma, schwannoma maligno, angiosarcoma, sarcoma de células claras.

Además, la diagnosis génica del sarcoma sinovial que expresa la proteína SYT-SSX permite la selección de pacientes antes del tratamiento, para los que el inhibidor de histona desacetilasa de la presente invención se comprueba eficaz.

- 5 El agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando de la presente invención puede usarse en la forma de un preparado farmacéutico tal como un preparado sólido, semisólido o líquido (comprimido, bolita, pastilla, cápsula, supositorio, crema, pomada, aerosol, polvo, líquido, emulsión, suspensión, jarabe, inyección) que contiene un inhibidor de histona desacetilasa como un ingrediente activo, que es adecuado para administración transrectal, intranasal, pulmonar, vaginal, externa (tópica), oral o parenteral (que incluye subcutánea, implantación, intravenosa e intramuscular).
- 10 El agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando de la presente invención puede producirse además por métodos convencionales usando diversos vehículos orgánicos o inorgánicos usados de forma convencional para formar preparados farmacéuticos, tales como excipientes (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), agentes de condensación (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón),
- 15 disgregantes (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, almidón de hidroxipropilo, glicolato de almidón y sodio, carbonato ácido de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, aerosil, talco, lauril-sulfato de sodio), correctivos (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (por ejemplo, benzoato de sodio, sulfito de hidrógeno y sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizadores (ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético), suspensiones (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio), dispersantes (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), diluyentes (por ejemplo, agua), materiales con base de cera (por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, vaselina blanca).
- 20

Aunque el método de administración del agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando de la presente invención no está particularmente limitada, es preferible la administración intravenosa, intramuscular u oral. Además,

25 mientras una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto A o compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuando se usa para un ser humano como un ingrediente activo, varía dependiendo de la edad y condición del paciente individual a tratar, y la clase de sarcoma de tejido blando, en el caso de una administración intravenosa, la dosis diaria de compuesto A y compuesto B es generalmente 0,1-100 mg, preferiblemente 1-50 mg, más preferiblemente 5-30 mg, en la cantidad de compuesto A, por 1 m<sup>2</sup> de área superficial de cuerpo humano, que se da para el tratamiento de sarcoma por infusión continua.

30

Además, los HDACi en la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con un tratamiento antitumoral adicional, tal como cirugía, terapia de radiación y/o quimioterapia. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen reticulantes de ADN, agentes antitumorales alquilantes, antitumores antimetabolito y taxanos.

35

### Ejemplos de referencia

La presente invención se explica específicamente en detalle a continuación por alusión a los Ejemplos.

#### Ejemplo 1

40 Como línea celular de sarcoma sinovial que expresa la proteína SYT-SSX, HS-SY-2 (establecida y proporcionada amablemente por Dr. Hiroshi Sonobe, Departamento de Patología, Hospital Nacional Fukuyama), YaFuSS (establecida y proporcionada amablemente por Dr. Junya Toguchida, Departamento de Regeneración de Tejidos, Instituto para las Ciencias Médicas Fronterizas, Universidad de Kioto) y SYO-1 (establecida y proporcionada amablemente por Dr. Akira Kawai, Departamento de Ortopedia, Facultad de Medicina, Universidad de Okayama (ahora Departamento de Ortopedia, Centro Nacional del Cáncer)), se cultivaron en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contiene 10% (v/v) de suero bovino fetal (FBS), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina a 37°C en un medioambiente de 5% de CO<sub>2</sub>. Estas células se pusieron en placas y se cultivaron durante 24 horas, se desunieron con tripsina al 25% (p/v) y se recuperaron. Para la capacidad de crecimiento celular, se usó un equipo de análisis MTT (ensayo colorimétrico (MTT) para la supervivencia celular y un equipo de proliferación de CHEMICON International, Inc.). Cada cepa celular se puso en placas en una placa de microtitrado

45 de 96 pocillos a 10<sup>3</sup> células/pocillo, y después del cultivo durante 24 horas, se expusieron a una disolución de etanol diluido al 0,1% (v/v) de FK228 a una distribución de concentración de 0,1 nM, 0,2 nM, 1 nM, 50 nM y 100 nM, y etanol al 0,1% (v/v) (Et-OH al 0,1% en la Fig. 1) como un control. Después de la exposición durante 24 horas, 48 horas y 96 horas, cada cultivo se pasó a través de un filtro de 570 nM y se midió la absorbancia. Todo se llevó a cabo con n=4.

50

55 Los resultados se muestran en la Fig. 1, Fig. 2 y Fig. 3. El FK228 mostró un efecto antitumoral *in vitro* en el sarcoma sinovial que expresa la proteína SYT-SSX, un sarcoma de tejido blando.

**Ejemplo 2**

Se suministraron ratones desnudos macho endogámicos (BALB/C/nu/nu) por Charles River Japan, Inc. Todos los animales se alimentaron y se manejaron según la Animal Test Guideline, Animal Resources Division, Advanced Science Research Center, Universidad de Okayama. Se administró FK228 después de 10 días a partir de implantación subcutánea de  $10^5$  células de cada cepa de células SYO-1. El volumen del tumor se supuso midiendo dos diámetros perpendiculares a cada uno de los otros usando calibradores y a partir de la siguiente fórmula (volumen del tumor =  $1/6\pi [(d1 \times d2)^{3/2}]$  (en la que d1 y d2 son dos diámetros perpendiculares)). La dosis se evaluó administrando de forma intravenosa una disolución diluida de FK228 (50  $\mu$ l, HCO60 al 10%, diluido con solución salina fisiológica) a 0 mg/kg, 1,6 mg/kg o 3,2 mg/kg a 20 animales, y como un control, una disolución diluida de FK228 de 3,2 mg/kg se inyectó de forma intravenosa a 7 animales libres de la implantación del tumor. La administración se llevó a cabo 3 veces cada 4 días, el volumen del tumor se midió además cada 4 días, además de después de completar la administración.

Los resultados se muestran en la Fig. 4, en la que los días de medida se muestran en términos del número de días después de la implantación subcutánea. El FK228 mostró un efecto antitumoral *in vivo* en el sarcoma sinovial que expresa la proteína SYT-SSX, un sarcoma de tejido blando.

**Ejemplo 3**

Una línea celular de sarcoma sinovial HTB93 que no expresa proteína SYT-SSX (adquirida de ATCC: American Type Culture Collection) se cultivó en DMEM (medio de Eagle modificado con Dulbecco) que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10% (v/v), 100 U/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin a 37°C en medioambiente de CO<sub>2</sub> al 5%. Estas células se pusieron en placas y se cultivaron durante 24 horas, se separaron con tripsina al 0,25% (p/v) y se recuperaron. Para la capacidad de crecimiento celular, se usó un equipo de análisis MTT (ensayo colorimétrico (MTT) para supervivencia celular y equipo de proliferación de CHEMICON International, Inc.). Cada cepa celular se puso en placas en una placa de microtitrado de 96 pocillos a  $2 \times 10^3$  células/pocillo, y después de cultivar durante 24 horas, se expusieron a una disolución diluida de etanol al 0,1% (v/v) de FK228 a una distribución de concentración de 0,001 nM, 0,01 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, 1 nM, 5 nM, 10 nM, 50 nM y 100 nM, el etanol al 0,1% (v/v) como un control y el medio solo como un blanco. Después de la exposición durante 24 horas, 48 horas, 72 horas y 96 horas, cada cultivo se pasó a través de un filtro de 570 nM y se midió la absorbancia. Todas se llevaron a cabo con n=4.

Para los resultados, se tomaron valores promedio de la muestra de adición de FK228, control y blanco, y usando valores numéricos obtenidos restando un valor de blanco del valor de la muestra de adición de FK228 o control, se tomó un porcentaje correspondiente a la relación del valor numérico de la muestra de adición de FK228 respecto a la del control como índice de supervivencia (%). Los resultados se muestran en la Fig. 5. El FK228 mostró un efecto antitumoral *in vitro* también en el sarcoma sinovial que no expresa proteína SYT-SSX, que es una clase de sarcoma de tejido blando.

**Secuencia que Enumera el Texto Libre**

SEQ ID; N° 1: Xaa es un aminoácido representado por la fórmula  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CHCH}_3)\text{COOH}$ .

En la fórmula  $\text{COOHCH}_2\text{CH}(\text{CHCH}_2\text{H}_4\text{SH})\text{OH}$ , el grupo carboxílico está unido con el grupo amino del primer aminoácido Val, el grupo hidroxilo está unido con el grupo carboxílico del cuarto aminoácido Val, y el grupo SH está unido con el grupo SH del segundo aminoácido Cys por medio de un enlace disulfuro.

**Aplicabilidad Industrial**

El agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando de la presente invención, que contiene un inhibidor de histona desacetilasa (particularmente FK228) como un ingrediente activo, tiene una acción antitumoral superior no solo *in vitro* sino también *in vivo*. Por consiguiente, puede usarse clínicamente, preferiblemente de forma particular para el tratamiento del sarcoma de tejido blando.

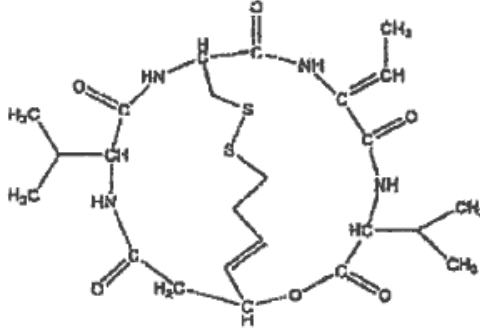
Secuencia T62754D1

**LISTADO DE SECUENCIA**

- <110> Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
- 5 <120> Agente terapéutico para el sarcoma de tejido blando  
<130> 09652  
<150> documento JP 2003-183643  
<151> 2003-06-27  
<160> 1
- 10 <210> 1  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Chromobacterium sp.  
<220>
- 15 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)  
<223> Xaa es un aminoácido representado por la fórmula  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CHCH}_3)\text{COOH}$ .  
<220>  
<221> SITIO
- 20 <222> (1), (2), (4)  
<223> En la fórmula  $\text{COOHCH}_2\text{CH}(\text{CHCHC}_2\text{H}_4\text{SH})\text{OH}$ , el grupo carboxílico está unido con el grupo amino del primer aminoácido Val, el grupo hidroxilo está unido con el grupo carboxílico del cuarto aminoácido Val, y el grupo SH está unido con el grupo SH del segundo aminoácido Cys por medio de enlace disulfuro.  
<400> 1
- 25 Val Cys Xaa Val  
1

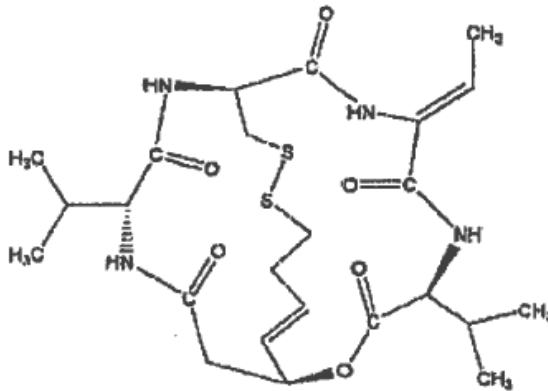
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 una forma tiol del compuesto de fórmula I que tiene un enlace S-S reducido, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, un hidrato del compuesto de fórmula I, una forma anhidra del compuesto de fórmula I, una forma acetilada del compuesto de fórmula I, un estereoisómero del compuesto de fórmula I, o una mezcla de dichos estereoisómeros, para usar en el tratamiento de histocitoma fibroso maligno, liposarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, schwannoma maligno, agiosarcoma o sarcoma de células claras.

2. El compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es



10

3. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de histocitoma fibroso maligno.

4. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de liposarcoma.

5. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de rabdomiosarcoma.

6. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de leiomiomasarcoma.

15

7. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de schwannoma maligno.

8. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de angiosarcoma.

9. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 o 2, en el tratamiento de sarcoma de célula clara.



FIG 1

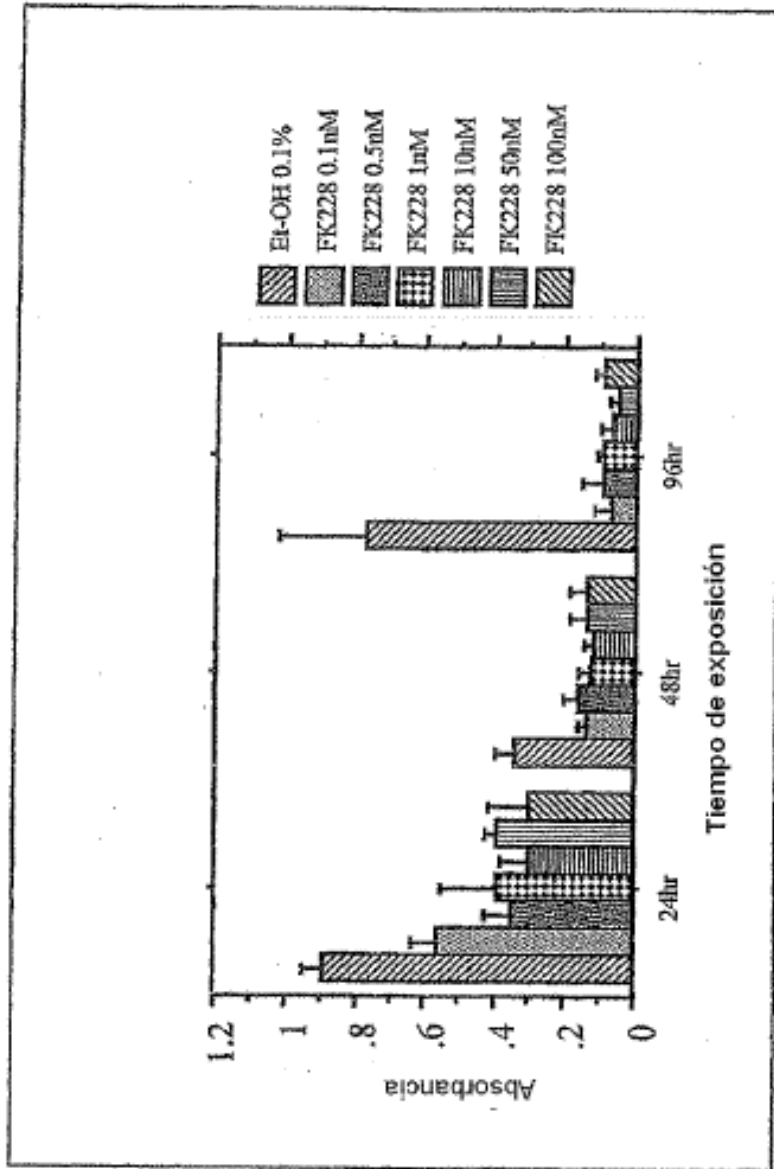


FIG 2

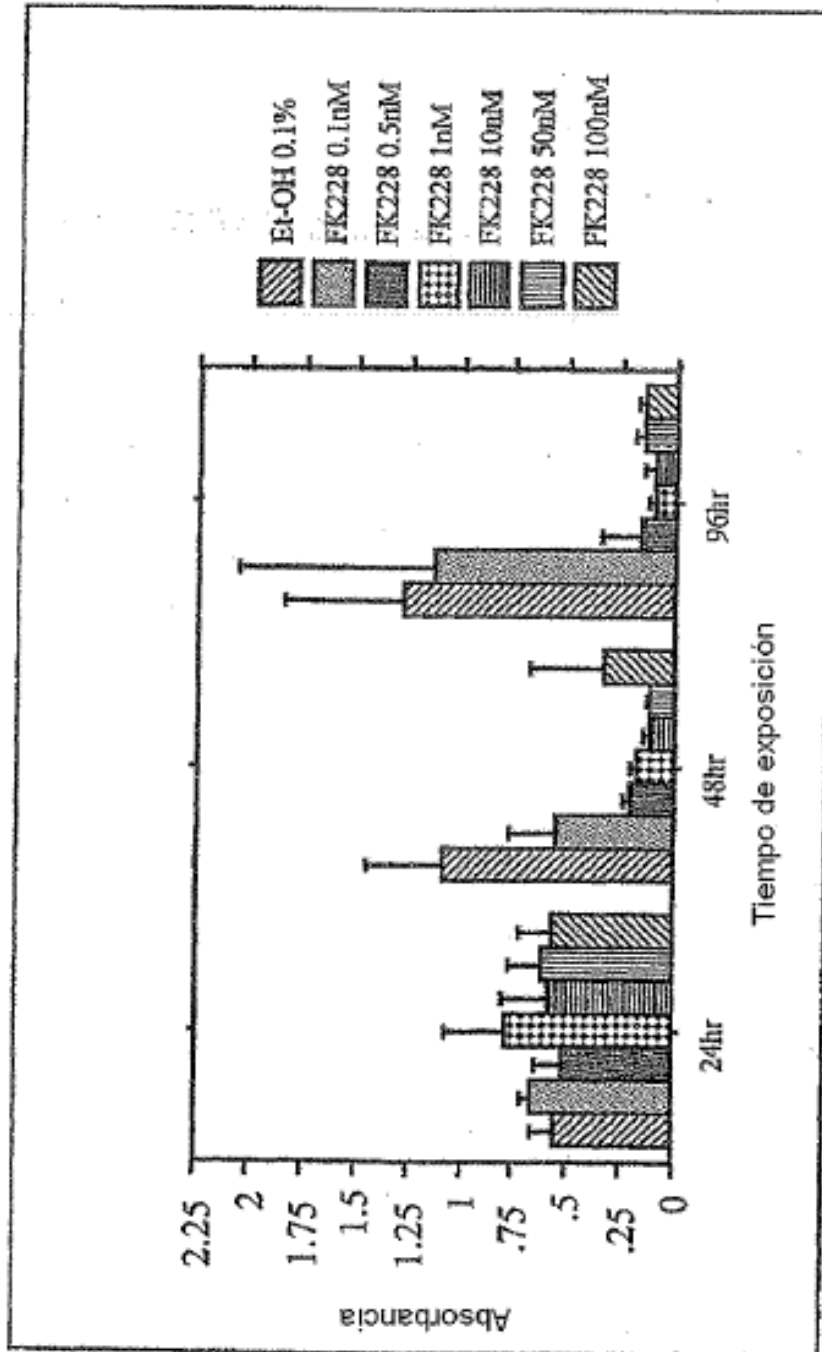


FIG 3

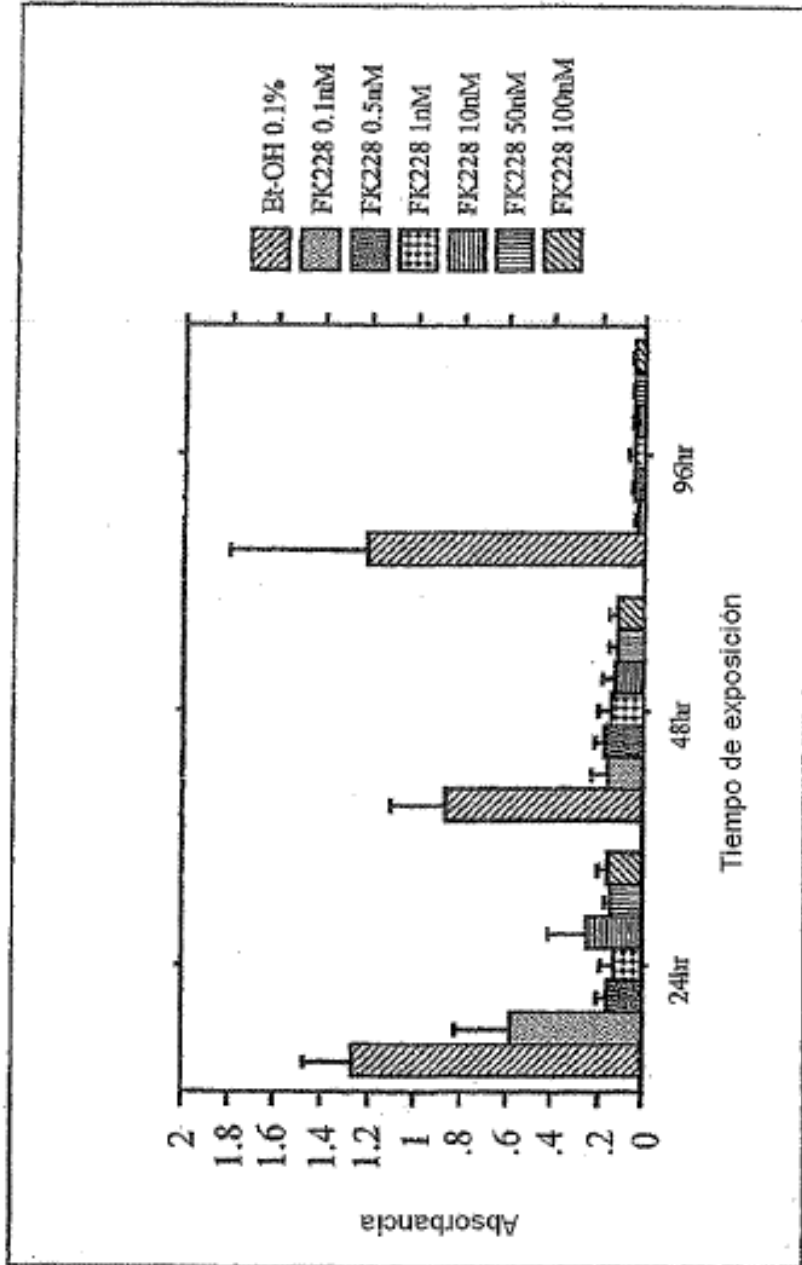


FIG 4

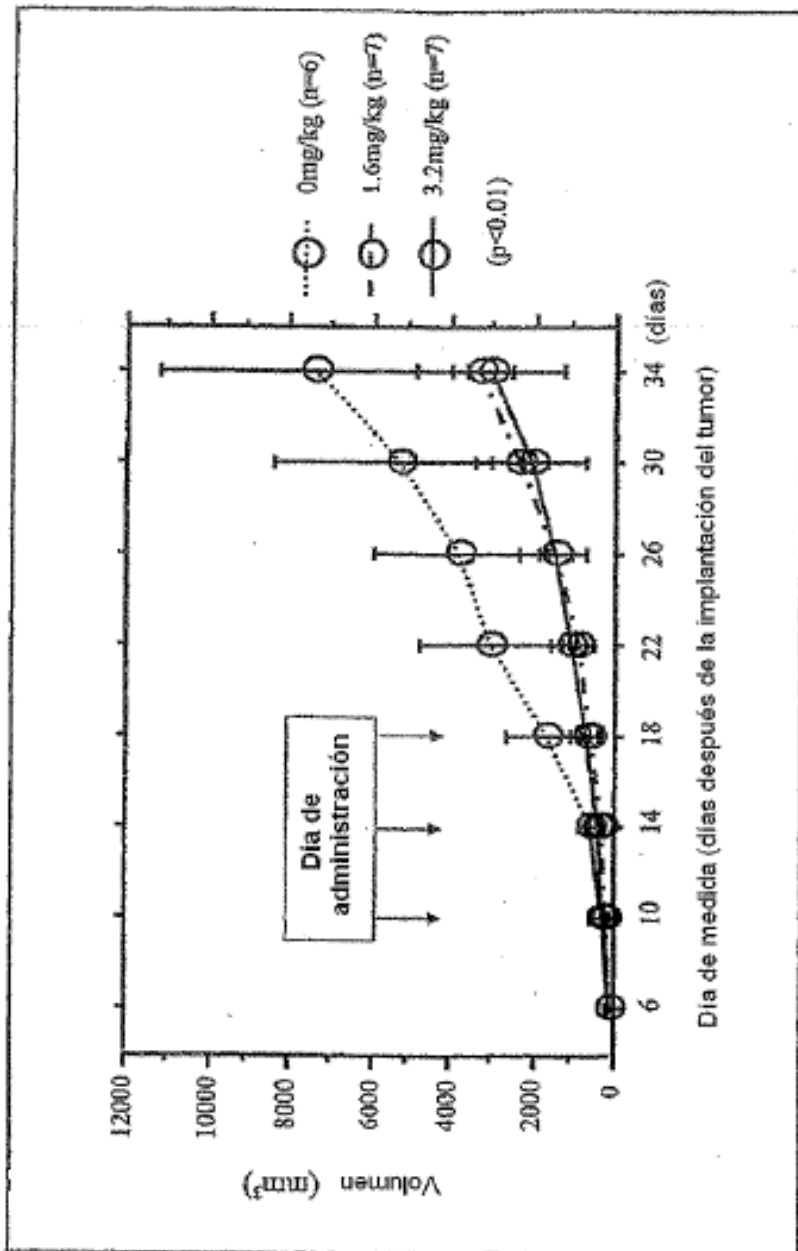


FIG 5

