

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 330**

21 Número de solicitud: 201100461

51 Int. Cl.:

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

26.04.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.11.2012

Fecha de la concesión:

18.06.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

28.06.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
OTRI-PABELLÓN DE BRASIL, PASEO DE LAS
DELICIAS S/N
41012 SEVILLA (Sevilla) ES**

72 Inventor/es:

**MOTILVA SÁNCHEZ, Virginia;
GARCÍA-MAURIÑO RUIZ-BERDEJO, Sofia;
ÁVILA ROMÁN, Javier;
TORRES VALENCIA, J. Martín;
MANRIQUEZ TORRES, J. Jesús y
GÓMEZ HURTADO, Mario Armando**

54 Título: **USO DE COMPUESTOS DITERPENOIDES COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS Y ANTITUMORALES**

57 Resumen:

Uso de compuestos diterpenoides como agentes antiinflamatorios y antitumorales.

La presente invención se refiere al uso de compuestos diterpenoides para la elaboración de composiciones farmacéuticas por sus propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Más particularmente, se utilizan para enfermedades inflamatorias o tumorales intestinales.

ES 2 391 330 B2

DESCRIPCIÓN**USO DE COMPUESTOS DITERPENOIDES COMO AGENTES
ANTIINFLAMATORIOS Y ANTITUMORALES**

5 La presente invención se refiere al uso de unos compuestos diterpenoides seco-oxacassanos aislados de *Acacia schaffneri* con actividad antitumoral y antiinflamatoria. Por tanto, la presente invención se podría englobar dentro del campo farmacéutico.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

El cáncer es un término general empleado para nombrar a más de cien enfermedades diferentes, que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Estas enfermedades se caracterizan por la generación rápida de células anormales que proliferan más allá de los límites ordinarios y pueden invadir zonas adyacentes y diseminarse a otros órganos. El cáncer continúa siendo una enfermedad temible y, a pesar del progreso científico, a medida que aumenta la esperanza de vida, el problema tiende a agudizarse. Según la OMS, el cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo. De las 58 millones de muertes registradas en 2005, el 13% (7.6 millones) se debieron al cáncer. Las patologías que más contribuyen a la mortalidad anual son las de pulmón (1,3 millones de muertes); estómago (casi 1 millón); hígado (662 000); colon (655 000), y mama (502 000). Más del 70% de las muertes en 2005, tuvieron lugar en países de bajos y medianos ingresos. Se prevé que el número siga aumentando hasta los 9 millones en 2015 y 11.4 millones en 2030. Los tipos más frecuentes en el hombre son de pulmón, estómago, hígado, colon y recto y en la mujer, los de mama, pulmón y estómago. La mortalidad por cáncer en los países desarrollados (año 2005), fue del 14%. También se predice un aumento en los próximos años. La OMS hace las mismas previsiones para el 2020.

30 Son numerosas las evidencias capaces de explicar la predisposición al cáncer en determinado grupo de pacientes. En este sentido, los datos clínicos observados desde hace tiempo demuestran la conexión entre cáncer e inflamación; ya Virchov, en el siglo XIX, sugirió que la inflamación crónica podría influir en la aparición de tumores. Sin embargo, los mecanismos que conectan ambos procesos están empezando a valorarse y conocerse actualmente. Este redescubrimiento podría ser

35

atribuido a los datos epidemiológicos que identifican la inflamación crónica como el factor de riesgo más importante para diversos tipos de tumores; infección/inflamación se asocian al 15-20% de las muertes por cáncer e incluye la infección por virus de la hepatitis B y C y el carcinoma hepatocelular, *Helicobacter pylori* y la mayoría de los cánceres gástricos, la inflamación de la vías aéreas de causa múltiples y el cáncer de pulmón, o la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) con el cáncer de colorectal (CCR).

En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, los Productos Naturales han sido tradicionalmente un sitio común de investigación, al que se unen las estrategias de la Química Orgánica Sintética. La historia de los productos naturales continuó a través de las civilizaciones hasta el siglo XX. Durante este siglo y hasta hoy, han sido una fuente importante de nuevos medicamentos. Las estadísticas son claras; cerca de la mitad de los medicamentos en mercado, son de origen natural o derivados de éstos. El siglo XXI, mantiene a los productos naturales en la palestra y no se discute su potencial como fuente de sustancias medicinales. Newman y Cragg, del Instituto Nacional de Cáncer, Estados Unidos (Newman DJ, Cragg GM Natural J Nat Prod, 2007, 70, 461-477), realizaron un estudio detallado acerca de la importancia de los productos naturales como fuentes de nuevos fármacos en los últimos 25 años. Particularmente en el área de los anticancerosos en uso, encontraron que el 47% son de origen natural o derivados directos, y hasta el 70%, podrían considerarse estructuralmente emparentados con los compuestos naturales. Sus conclusiones son claras: las contribuciones de los productos naturales como fuentes de estructuras novedosas, aunque no necesariamente como medicamento final, son muy válidas y vigentes. Los autores recomiendan la continuidad del estudio multidisciplinario en el campo del descubrimiento de fármacos, combinado con metodologías de síntesis parcial, total o combinatoria. La búsqueda de compuestos bioactivos que presenten baja toxicidad, que no desarrollen resistencia, con precio asequible y de amplio espectro, es una necesidad. Con las estrategias adecuadas, los productos naturales son un verdadero "pozo de sorpresas" y fuente de compuestos base para el desarrollo, "copia" o modificación estructural de sustancias con cualidades terapéuticas mejoradas.

Por otro lado, algunos compuestos de origen natural han sido aislados desconociendo si poseen o no actividad biológica, como por ejemplo algunos diterpenoides seco-oxacassanos que han sido aislados de *Acacia jacquemontii* (Joshi KC, et al., Tetrahedron 1979, 35, 1449–1453).

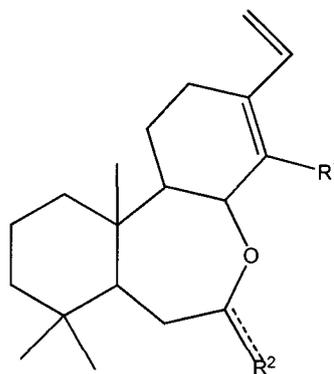
5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han encontrado que algunos de estos compuestos diterpenoides seco-oxacassanos tiene actividad antiinflamatoria y antitumoral.

10

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de un medicamento:



(I)

15

donde:

R^1 es un grupo alquilo (C_1-C_4) o un aldehído (-CHO);

R^2 se selecciona de entre una cetona (=O), un hidroxilo (-OH) o un alcohol (C_1-C_4), preferiblemente R^2 es un grupo cetona o hidroxilo,

cuando R^1 es un metilo, R^2 es un grupo cetona o alcohol; y

20

----- representa un enlace que puede ser sencillo o doble;

El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, sustituidas o no sustituidas, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo o sec-butilo, preferiblemente se selecciona de entre un alquilo C_1-C_2 , más preferiblemente el grupo alquilo es un metilo. Opcionalmente el grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo aldehído o un grupo hidroxilo.

25

El término "alcohol" se refiere en la presente invención a grupos alquilo, como los definidos anteriormente, que contienen entre 1 y 3 átomos de carbono y que además contienen un grupo hidroxilo (-OH) en sustitución de un átomo de hidrógeno enlazado de forma covalente.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por cualquier experto en la materia.

En una realización preferida el compuesto de la invención es de fórmula (5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído o (5S,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ona).

Según los experimentos descritos en la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) serían útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con el aparato digestivo y más concretamente enfermedades inflamatorias o tumorales.

Estos compuestos de la invención resolverían numerosas enfermedades inflamatorias que muestran un desequilibrio de mediadores e incremento de citoquinas proinflamatorias, destacando el factor TNF- α , como son la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por tanto, un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, pero preferiblemente para enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) incluyendo el síndrome de colon irritable (IBS), la colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (CD).

Existen procesos inflamatorios crónicos que, bien por su difícil control, o bien a causa de los propios mediadores de la inflamación, evolucionan a cáncer, como ocurre en la inflamación intestinal crónica (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

5 Por tanto, los compuestos de la presente invención se utilizan, además de para tratar enfermedades inflamatorias intestinales, para prevenir la posible aparición de cáncer de colon; en este sentido, y a modo ilustrativo, uno de los compuestos de los ejemplos de la presente invención combina ambas propiedades, la inhibidora de inflamación y la antitumoral, lo que sugiere un gran potencial para este compuesto

10 en la prevención del cáncer de origen inflamatorio.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, más preferiblemente el cáncer es

15 de colon.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) contienen una cetona en R² y más preferiblemente se utiliza para el tratamiento de cáncer, más preferiblemente el cáncer de colon.

20

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, esta composición farmacéutica puede comprender otro principio activo.

25

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por un experto en la materia.

Como ejemplos de preparaciones farmacéuticas se incluye cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (geles, soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, nasal, tópica o parenteral.

30

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una

35

composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de la invención. Preferiblemente, la administración de la composición se puede realizar por vía oral, nasal, tópica o parenteral.

5 En el sentido utilizado en esta descripción, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la composición calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de la composición, la edad, estado y antecedentes del paciente, la severidad de la enfermedad, y de la ruta y frecuencia de administración.

10

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

15

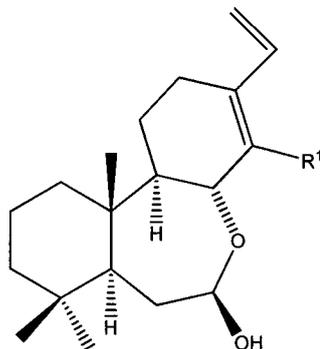
EJEMPLOS

20 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

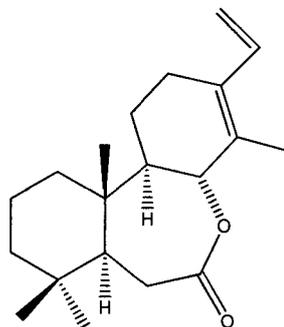
25

Extracción y aislamiento de los compuestos 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído (2) y 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol (3).



- (1) R¹ es CH₂OH de fórmula (5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7,17-diol;
- 5 (2) R¹ es CHO de fórmula 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído; y
- (3) R¹ es CH₃ de fórmula 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol.
- 10 Las flores y hojas secadas al aire de *Acacia schaffneri* (Leguminosae) (1,5 kg), que es un árbol de 2-4 m de alto que crece en zonas altas subtropicales de México, se extrajeron tres veces con n-hexano (3 l) durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el extracto se filtró y se evaporó en un rotavapor a presión reducida para obtener un aceite viscoso de color amarillo (8 g). La adición de n-hexano (250
- 15 ml × 3) a este extracto condujo a la obtención de una fracción soluble (FS) y a otra fracción no soluble (FNS). La FS se separó por filtración obteniendo un polvo ligeramente amarillo (730 mg), del cual una parte (100 mg) se purificó mediante cromatografía en capa fina, usando CHCl₃-AcOEt (4:1, v/v) como fase móvil. Este procedimiento condujo a la obtención de los compuestos 1 (18 mg, R_f 0.3), 2 (69
- 20 mg, R_f 0.6) y 3 (6 mg, R_f 0.8), los cuales se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, principalmente por RMN de ¹H y de ¹³C en 1D y 2D.

-Obtención del 7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ona (4):



(4)

Una solución del compuesto 3 (15 mg) en MeOH (4 ml) se trató con el reactivo de Jones (600 ml) a 0 °C y agitación durante 6 h, seguido por extracción con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto 4 (3 mg, 20%) como un aceite incoloro. Su caracterizaron se llevó a cabo mediante sus datos físicos y espectroscópicos, incluyendo RMN de 1H y de 13C en 1D y 2D.

10

1.1.- Análisis de la Actividad Antitumoral

Citotoxicidad: se midió en una línea celular inmortalizada de adenocarcinoma de colon (HT-29) y mediante la adición de sulforhodamina B (SRB) (0,4% (p/v) en ácido acético al 1%), debido a la capacidad de este compuesto de unirse a las proteínas de células vivas. A partir de 5.000 células/pocillo se adicionaron diferentes concentraciones (desde 200 μM a 0,625 μM) de los compuestos descritos en el apartado anterior. Se obtuvo la absorbancia de las muestras mediante un espectrofotómetro Labsystems Multiskan EX a λ = 492 nm. Este experimento se llevó a cabo tras dos periodos de incubación, 72 y 48 horas. Los resultados se expresan según el índice de inhibición 50 (IC₅₀), es decir la dosis de compuestos que produce una inhibición del crecimiento del 50%. Obteniéndose unos valores de actividad citotóxica del compuesto 2 de IC₅₀, a 72 h y 40 h, de 6,03 ± 0,34 μM y 6,39 ± 0,52 μM, respectivamente.

15

20

1.2.- Estudios de actividad antiinflamatoria

Producción de la citocina TNF-α (en inglés tumor necrosis factor-alpha): inhibición de producción de la citocina en células THP-1 estimuladas. Se trata de una línea de monocitos humanos que se diferencia a macrófagos mediante la adición de PMA (200 nM y 24 h de incubación). Los sobrenadantes obtenidos del cultivo celular son

25

aislados y la concentración de citocina cuantificada mediante enzimo-inmuno-análisis (ELISA), según las especificaciones del KIT comercial proporcionado por eBiosciences™, y tras la realización de una recta de calibrado construida con concentraciones crecientes de patrones de TNF- α .

5

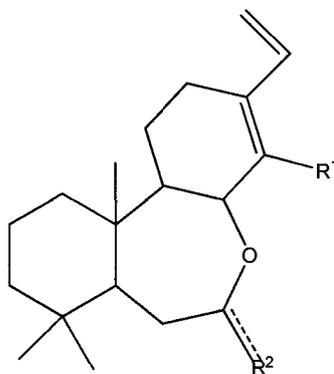
Los resultados obtenidos mostraron inhibiciones importantes para el compuesto 2 (52,40%) y del compuesto 4 (77,36%), para una concentración 6 μ M de ambos compuestos.

10

Ambos resultados son de mucho interés para el desarrollo farmacológico ya que nos encontramos con un grupo de compuestos, los diterpenos seco-oxacassanos, poco comunes en la naturaleza, interesantes desde el punto de vista químico y con actividades biológicas importantes.

REIVINDICACIONES

1.- Uso del compuesto de fórmula general (I):



(I)

5

donde:

R¹ es un grupo alquilo (C₁-C₄) o un aldehído;

R² se selecciona de entre una cetona, un hidroxilo o un alcohol (C₁-C₄),

cuando R¹ es un metilo, R² es una cetona o alcohol; y

10 ----- representa un enlace que puede ser sencillo o doble;

para la elaboración de un medicamento.

2.- Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es un alquilo (C₁-C₂).

15

3.- Uso del compuesto según la reivindicación 2, donde R¹ es un metilo.

4.- Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es un aldehído.

20

5.- Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R² es un grupo cetona.

6.- Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, donde R² es un hidroxilo.

25

7.- Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dichos compuestos son de fórmula:

(5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído); y

(5S,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ona).

- 5 8.- Uso del compuesto de fórmula general (I) descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 10 9.- Uso del compuesto según la reivindicación 8, donde las enfermedades inflamatorias se pueden seleccionar de entre enfermedades inflamatorias intestinales o artritis reumatoide.
- 15 10.- Uso del compuesto de fórmula general (I) descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer.
- 20 11.- Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde en dichos compuestos R² es un grupo cetona.
- 25 12.- Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, donde el cáncer es de colon.
- 13.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 14.- Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que además comprende un principio activo.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100461

②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.04.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	K. C. JOSHI et al., "Two novel cassane diterpenoids from <i>Acacia Jacquemontii</i> ", Tetrahedron, 1979, vol. 35, nº 11, páginas 1449-1453	1-14
A	A-S. LIN et al., "Acasiane A and B and Farnesirane A and B, diterpene derivatives from the roots of <i>Acacia Farnesiana</i> ", Planta Medica, 2009, vol. 75, nº 3, páginas 256-261	1-14
A	M. S. ELDEEN et al., "In vitro biological activities of Niloticane, a new bioactive cassane diterpene from the bark of <i>Acacia Nilotica subsp. Kraussiana</i> ", J. Ethnopharmacology, 2010, vol. 128, nº 3, páginas 555-560	1-14
A	A. J. ALONSO-CASTRO et al., "Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharamcological, phytochemical and ethnobotanical studies", J. Ethnopharmacology, 2011 [accesible en línea 16-02-2011], vol. 133, nº 3, páginas 945-972	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.05.2012

Examinador
E. Davila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K36/48 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, XPESP, WPI, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.05.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	K. C. JOSHI et al., Tetrahedron, 1979, vol. 35, nº 11, pgs. 1449-1453	
D02	A-S. LIN et al., Planta Medica, 2009, vol. 75, nº 3, pgs. 256-261	
D03	M. S. ELDEEN et al., J. Ethnopharmacology, 2010, vol. 128, nº 3, pgs. 555-560	
D04	A. J. ALONSO-CASTRO et al., J. Ethnopharmacology, 2011, vol. 133, nº 3, pgs. 945-972	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general I diterpenoides seco-oxacassanos aislados de *Acacia schaffneri* para la elaboración de un medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide o tratamiento y/o prevención del cáncer. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contiene un compuesto de fórmula I.

El documento D01 divulga la obtención y estructura de compuestos diterpenoides aislados de *Acacia jacquemontii*, en particular los diterpenos seco-oxacassanos con un ciclo de siete miembros B hemiacetal (ver página 1451, compuestos 1 y 3), cuya estructura se corresponde con los compuestos de fórmula I de la invención; sin embargo, en D01 no se hace referencia a ningún ensayo de actividad biológica.

El documento D02 divulga los diterpenos Acasiano A y B y Farnesirano A y B (ver página 257, Fig. 1) aislados de las raíces de *Acacia farnesiana*. Se estudia su actividad antiinflamatoria y actividad citotóxica in vitro como agentes anticancerosos. Los compuestos son diterpenos pero con una estructura diferente a la de los compuestos de la invención, ya que no tienen el anillo B de siete miembros.

El documento D03 divulga los estudios de actividad biológica in vitro del diterpeno cassano Niloticoano aislado de las raíces de *Acacia nilotica*. En este documento se estudia su actividad antibacteriana así como en procesos inflamatorios y trastornos del sistema nervioso central. En este caso se trata de un compuesto diterpenoide de estructura diferente (ver página 557, Fig.1).

El documento D04 divulga un amplio estudio farmacológico, fitoquímico y etnobotánico de diferentes extractos de productos naturales procedentes de plantas mexicanas para el tratamiento de cáncer.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que recojan el uso de compuestos diterpenoides seco-oxacassanos de fórmula estructural I como fármacos, ni tampoco composiciones farmacológicas en las que se incluyan estos compuestos o estudios de su actividad biológica. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir el uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de procesos inflamatorios o cancerosos.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-14 se consideran nuevas y con actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.