

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/146800 A1

(43) Fecha de publicación internacional
1 de noviembre de 2012 (01.11.2012) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/335 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2012/000106

(22) Fecha de presentación internacional:

24 de abril de 2012 (24.04.2012)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201100461 26 de abril de 2011 (26.04.2011) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):

UNIVERSIDAD DE SEVILLA [ES/ES]; OTRI -
Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias s/n, E-41012
Sevilla (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **MOTILVA SÁNCHEZ, Virginia** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES). **GARCÍA-MAURIÑO RUÍZ-BERDEJO, Sofia** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES). **ÁVILA ROMÁN, Javier** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES). **TORRES VALENCIA, J. Martín** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES). **MANRIQUEZ**

TORRES, J. Jesús [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES). **GÓMEZ HURTADO, Mario Armando** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González 2, E-41012 Sevilla (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: USE OF DITERPENOID COMPOUNDS AS ANTIINFLAMMATORY AND ANTITUMOUR AGENTS

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

(57) Abstract: The present invention relates to the use of diterpenoid compounds for the preparation of pharmaceutical compositions on account of the antiinflammatory and antitumour properties thereof. More particularly, said compounds are used in the case of intestinal tumours or inflammatory diseases.

(57) Resumen: 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.



WO 2012/146800 A1

USO DE COMPUESTOS DITERPENOIDES COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS Y ANTITUMORALES

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

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.

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 Virchow, 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

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).

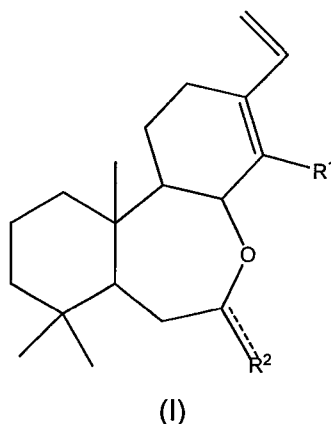
En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, los Productos Naturales han sido tradicionalmente un sitio común de investigación, al que se unen las estrategias de la Química Orgánica Sintética. La historia de los productos naturales continuó a través de las civilizaciones hasta el siglo XX. Durante 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).

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.

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:



donde:

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

R² se selecciona de entre una cetona (=O), un hidroxilo (-OH) o un alcohol (C₁-C₄), preferiblemente R² es un grupo cetona o hidroxilo,

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

----- 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 C₁-C₂, más preferiblemente el grupo alquilo es un metilo. Opcionalmente el grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo aldehído o un grupo hidroxilo.

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). 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 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 de colon.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) contienen una cetona en R^2 y más preferiblemente se utiliza para el tratamiento de cáncer, más preferiblemente el cáncer de colon.

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.

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.

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

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.

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.

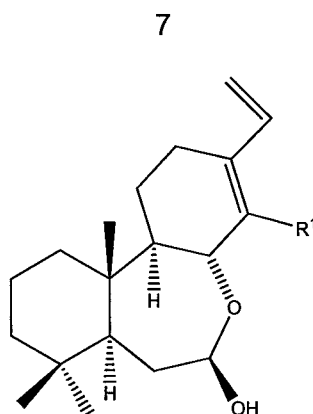
A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción 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.

EJEMPLOS

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

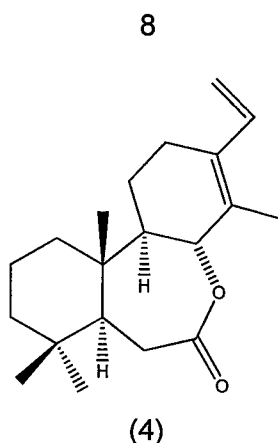
Extracción y aislamiento de los compuestos 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído (2) y 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol (3).



- (1) R^1 es CH_2OH de fórmula (5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7,17-diol;
- (2) R^1 es CHO de fórmula 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol-17-aldehído; y
- (3) R^1 es CH_3 de fórmula 5S,7R,8R,9R,10S)-7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ol.

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 ml $\times$ 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 CHCl_3 -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 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 ^{13}C en 1D y 2D.

-Obtención del 7,8-seco-7,8-oxacassa-13,15-dien-7-ona (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.

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.

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

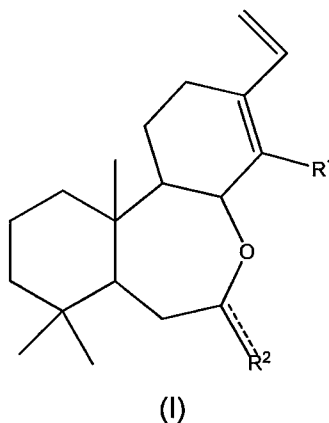
aislados y la concentración de citocina cuantificada mediante enzimo-inmunoanálisis (ELISA), según las especificaciones del KIT comercial proporcionado por eBiosciencesTM, y tras la realización de una recta de calibrado construida con concentraciones crecientes de patrones de TNF- α .

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.

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):



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

----- 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).

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.

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.

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).

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.

9.- Uso del compuesto según la reivindicación 8, donde las enfermedades inflamatorias se pueden seleccionar de entre enfermedades inflamatorias intestinales o artritis reumatoide.

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.

11.- Uso del compuesto según la reivindicación 10, donde en dichos compuestos R² es un grupo cetona.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/000106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K. C. JOSHI et al., "Two novel cassane diterpenoids from <i>Acacia Jacquemontii</i> ", Tetrahedron, 1979, vol. 35, n° 11, pages 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, n° 3, pages 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, n° 3, páginas 555-560	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09/07/2012

Date of mailing of the international search report
(20/07/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
E. Davila Muro

Telephone No. 91 3495545

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/000106

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A. J. ALONSO-CASTRO et al., "Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies", J. Ethnopharmacology, 2011, vol. 133, n° 3, pages 945-972	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/000106

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K36/48 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/000106

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
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

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
09/07/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
20 de julio de 2012 (20/07/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Davila Muro
Nº de teléfono 91 3495545

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/000106

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	A. J. ALONSO-CASTRO et al., "Mexican medicinal Plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies", J. Ethnopharmacology, 2011, vol. 133, nº 3, páginas 945-972	1-14

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/365 (2006.01)

A61K36/48 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)