



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CI

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

CU

00-49358

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU PREPARACION Y USO COMO MEDICAMENTO"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/35
// 31/12

71. SOLICITANTE ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO An der Pikardie 10, D-01277 DRESDEN, Alemania

74. APODERADO Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO.

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 190 JUN 2000

202037
90

24



REPÚBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE



00-49358

EL
ÓN

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Ciudad

DRESDEN

Dirección

An der Pikardie 10, D-01277

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección

CARRERA 9 No. 93-09, BOGOTA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

(VER ANEXO No.1)

Dirección y Domicilio

(VER ANEXO No.1)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

"NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU PREPARACION Y USO
COMO MEDICAMENTO"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI

☒

NO

☐

(33) País

EUROPEA

(32) Fecha

1/07/1999

(31) No. Solicitud

99 112553.5

SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4°
DEL CONVENIO DE PARÍS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1994.

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con los nuevos compuestos de xantona, su preparación y uso como medicamento. Para ser más específicos, la presente invención apunta al aislamiento del nuevo producto natural de xantona, sootepenseone, extraído de *Dasymaschalon sootepense Craib*, Annonaceae, su identificación y derivación, y el uso de sootepenseone y sus derivados como agentes anticancerígenos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Si reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☒
Traducción oficial	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
T arjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Manoquina Lemleona
FIRMA DEL APODERADO 30 JUN 2000 CC:39/779.654 Usaquen

T.P.A No. 70819 del Consejo superior de la judicatura

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Prof. Vichai REUTRAKUL

Dirección y Domicilio: Department of Chemistry Faculty of
Science Mahidol University, Rama 6 Road, BANGKOK
10400, Thailandia.

Nacionalidad: TAILANDES

2. Nombre del inventor:

Thaiwatchai SANTISUK

Dirección y Domicilio: The Herbarium, Royal Forest
Department, BANGKOK 10400, THAILANDIA.

Nacionalidad: TAILANDES

3. Nombre del inventor:

Dr. Gerhard NOESSNER

Dirección y Domicilio: Odenwaldring 7, 63069 OFFENBACH
a.M., ALEMANIA.

Nacionalidad: ALEMAN

4. Nombre del inventor:

Dr. Juergen SCHMIDT

Dirección y Domicilio: Am Roggersberg 20, 88690 UHLINGEN
MUEHLHOFEN, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

5. Nombre del inventor:

Dr. Bernd NICKEL

Dirección y Domicilio: Alleestrasse 35, 64367 MUEHLTAL,
ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

6. Nombre del inventor:

Dr. Thomas KLENNER

Dirección y Domicilio: Im Kannengiesser 4, 55218
INGELHEIM, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

7. Nombre del inventor:

Dr. Sebastian HOSE

Dirección y Domicilio: Ernst-Reuter-Strasse 12, 97080
WERZBURG, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

PODER

El (los) suscrito (s) en representación de
ASTA Medica Aktiengesellschaft

Domiciliado (s) en An der Pikardie 10
01277 Dresden
ALEMANIA

Nombra (n) por el presente a Ximena Castellanos A. y/o
Margarita Castellanos A.
Con oficinas en Carrera 9 No. 93-09,
Bogotá - COLOMBIA

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin
autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera
autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de
marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de
origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga,
descripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de Registros
sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas
cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-
administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los
actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir,
recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales
extrajudiciales.

Hecho y firmado hoy Febrero 1 - 2000

in Frankfurt

for ASTA Medica Aktiengesellschaft

(El notario debe certificar al dorso)
(Se necesita legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I'(We) the undersigned

ASTA Medica Aktiengesellschaft

Of An der Pikardie 10
01277 Dresden
Germany

Hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A.
MARGARITTA CASTELLANOS A.
Attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09
Bogotá - Colombia

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we
authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons,
specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning
the following:

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service,
collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of
commercial names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of
licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary Registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses;
and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights;
actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters
they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court.

Given and signed this 01 February 2000

in Frankfurt

By ASTA Medica Aktiengesellschaft

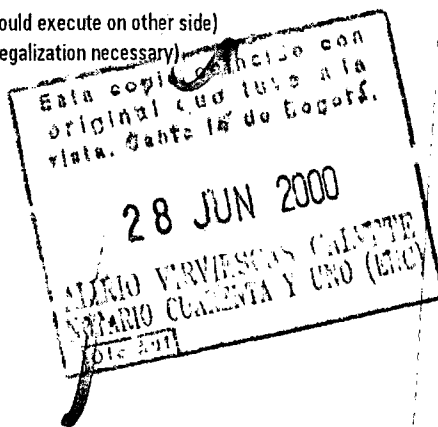
ppa.

Kromp

ppa.

Leonhard

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)



Nummer 474 der Urkundenrolle für 2000

Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften, gefertigt durch

1. Herrn Hans-Jürgen Kromp,
2. Herrn Norbert Leonhard,
beide geschäftsansässig: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main,
- beide von Person bekannt -,

werden hiermit beglaubigt. Die Frage des Notars nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges der **ASTA Medica Aktiengesellschaft** des Amtsgerichts Dresden, HRB 7131, vom 20. Januar 2000, daß die Herren Kromp und Leonhard als Prokuristen eingetragen und zur gemeinsamen Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Frankfurt am Main, den 8. Februar 2000

[Handwritten Signature]

Notar

Kostenberechnung

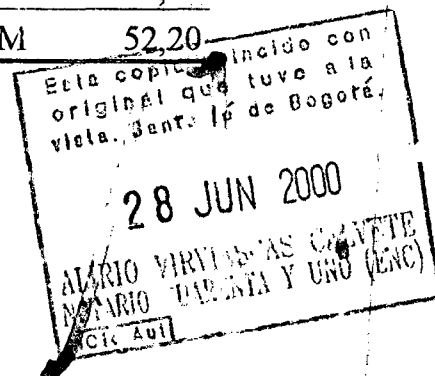
Geschäftswert: DM 10.000,00

5/20 Gebühr §§ 141, 32, 45/1 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16 % Mehrwertsteuer § 151a KostO

DM	20,00
DM	25,00
DM	7,20
DM	52,20

[Handwritten Signature]

Notar



28 JUN 2000
ATMIO VIRVIVAS
NORO GUATEMALA
LIB 2000
Esta copia completa con
original que se le da a la
Bodega



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

3373 - 56
3108

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa ASTA Medica Aktiengesellschaft con sede en Dresden, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

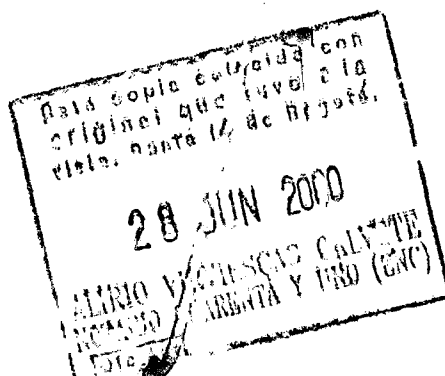
Que los señores Hans-Jürgen Kromp y Norbert Leonhard, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario señor Dr. Klaus D. Hartmann, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Febrero 22, 2000

MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Firma aparece en el
documento de
las funciones indicadas
Rodríguez

RECIBO DE LEGALIZACIONES
2000 MAR 15
9 21
RECIBO DE LEGALIZACIONES
RECIBO DE LEGALIZACIONES

7-6

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del PODER que ASTA Medica Aktiengesellschaft domiciliada en Dresden, Alemania, otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro Notarial Número 474 para el año 2000

Se autentican las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en mi presencia como propias por

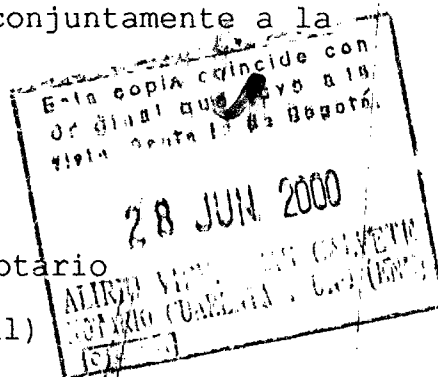
1. Señor Hans-Jürgen Kromp
 2. Señor Norbert Leonhard,
- ambos con domicilio comercial: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main, y conocidos personalmente
por el suscrito Notario.

La pregunta del Notario acerca de una participación previa en una de las situaciones descritas en el Artículo 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Notarización fue contestada negativamente. Al mismo tiempo, luego de revisar el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 7131 del Juzgado Municipal de Dresden correspondiente a la compañía ASTA Medica Aktiengesellschaft fechado el 20 de Enero del 2000, certifico que los Señores Kromp y Leonhard están registrados como Apoderados y se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

Frankfurt am Main, 8 de Febrero del 2000

Dr. Klaus D. Hartmann, Notario

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio: DM 10.000,--

5/20 Impuesto Artículos 141, 32, 45/1 Disp. Imp.	DM 20,00
Impuesto Artículo 150 Disp. Impuestos	DM 25,00
16% I.V.A. Artículo 151a Disp. Impuestos	DM 7,20
Total:	DM 52,20

Dr. Klaus D. Hartmann, Notario (firma)

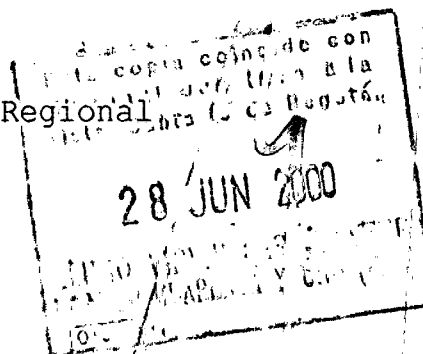
Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Klaus D. Hartmann y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 9.2.2000

Schlitz, Presidente del Tribunal Regional

(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 135513 el día 15 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: **PODER** conferido por la sociedad ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra.: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT , debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores el día 16/03/2000 , bajo el No. 031280 , con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente de Invención titulada : "NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU PREPARACION Y USO COMO MEDICAMENTO".

Del Señor Jefe,

Acepto :


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 de Del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 - Santafé de Bogotá
Teléfono: 6107420 - 6107480

Santafé de Bogotá,

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1980)

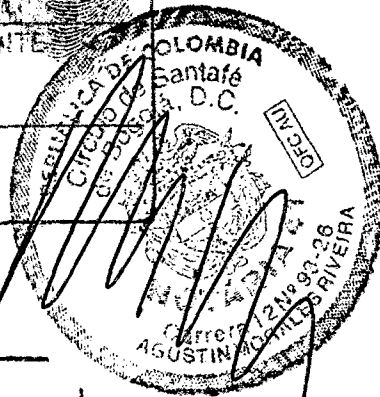
Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Círculo de esta ciudad compareció el Doctor Ximena Castellanos Abandonó quien exhibió la cédula de ciudadanía número 39773330 expedida en Usaquen y la tarjeta profesional número 58236 (del CS) con el presente documento dirigido a Superindustria y declaró que la firma que aparece en él es suya

Ximena Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fe de Bogotá D.C. **21 MAR 2000**

AUTORIZO LA ANTERIOR



**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**
(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1980)

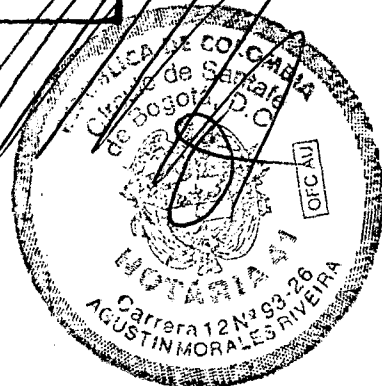
Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Círculo de esta ciudad compareció el Doctor Mariana Castellanos Abandonó quien exhibió la cédula de ciudadanía número 39779654 expedida en Usaquen y la tarjeta profesional número 70810 (del CS) con el presente documento dirigido a Superindustria y declaró que la firma que aparece en él es suya

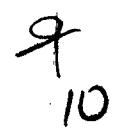
Mariana Castellanos

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fe de Bogotá D.C. **21 MAR 2000**

AUTORIZO LA ANTERIOR





NIT : 00007-00 - SUBCOMUNICACION DE COMANDO
Ejecutor : 00007-00
Fecha (Año) : 2000-09-08
Tramite : 000 PATENTES E INVENTOS III RESERVADO
Dependencia: 2000 DIVISION DE TRABAJO Y PRODUCTOS

4750.

001 0110010700 0010 WIC 00000
002 0110010700 0010 WIC 00000



REGISTRO DE DATOS APLICADO AL EXPERIMENTO N.º.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99112553.5

Der Präsident des Europäischen Patentamts
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 29/05/00
LA HAYE, LE



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99112553.5
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 01/07/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
ASTA Medica Aktiengesellschaft
01277 Dresden
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Novel xanthone compounds, their preparation and use as medicament

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

C07D493/22, A61K31/35, // (C07D493/22, 313:00, 311:00, 307:00, 307:00)

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

99/03 PH
ASTA Medica AG

1

13

**Novel xanthone compounds,
their preparation and use as medicament**

Introduction

This invention relates to novel xanthone compounds, their preparation and use as a medicament. More particularly this invention is directed to the isolation of the novel xanthone natural product sootepenseone from *Dasymaschalon sootepense Craib*, *Annonaceae*, its identification and derivatization, and the use of sootepenseone and its derivatives as anticancer agents.

Field of Invention

Cancer is perhaps one of the most active anti-human factor operating in the world today, and efforts are being made all over the scientific world to prevent and eradicate it.

New agents with chemotherapeutic value in the fight against cancer is obviously a medical problem of high importance. But the development of new drugs in the cancer field is a difficult task given that anticancer agents must be lethal to, or incapacitate tumor cells, but they should not cause excessive damage to normal cells. At present the state of knowledge in cancer biology and in medical chemistry does not warrant the designing of new classes of molecules which may be effective antitumor agents. Despite the great progress made in cancer biology, molecular pharmacology, pharmacokinetics, medical chemistry and allied fields, the knowledge sought after, is still elusive.

Since the concept of chemotherapeutic treatment of malignant diseases had come to the forefront during the last decades, plant principles and their derivatives have been intensively investigated by scientists all over the world as new antitumor inhibitors. Examples for important anticancer agents of plant origins are the alkaloids vincleukoblastine (vinblastine) and leurocristine (vincristine), both isolated from

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

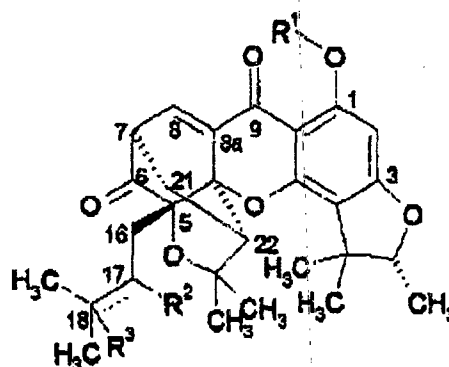
99/03 PH
ASTA Medica AG

2

Catharanthus roseus. A comprehensive review on natural products as anticancer agents is given by Shradha Sinha and Audha Jain, in: Progress in Drug Research, Vol. 42, pages 53-132 (1994) Basel (Switzerland).

Summary of invention

In accordance with the present invention there are provided novel cytotoxic xanthone compounds of the general formula (I)



(II)

wherein

R^1 is a hydrogen atom; a methyl group ($-\text{CH}_3$), a $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkyl residue, a formyl group ($-\text{CHO}$); an acetyl residue ($-\text{COCH}_3$), $-\text{CO-C}_{2-6}\text{-alkyl}$, $\text{CO-C}_{3-8}\text{-cycloalkyl}$, $-\text{CO-C}_{6-18}\text{-aryl}$ or $-\text{CO-C}_{7-24}\text{-aralkyl}$ residue each having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{CO})\text{R}^3$, $-(\text{CS})\text{R}^4$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{O}-(\text{CO})\text{R}^5$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{SOR}^6$, and $-\text{SO}_2\text{R}^7$, wherein R^2 to R^7 stands independently of each other for a hydrogen atom, $-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$ residue;
a $-\text{COO-C}_{1-6}\text{-alkyl}$ residue having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{NHCOR}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{CO})\text{R}^9$, $-(\text{CS})\text{R}^{10}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{O}-(\text{CO})\text{R}^{11}$, $-\text{S-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{SOR}^{12}$,

99/03 PH
ASTA Medica AG

3

14

and $-SO_2R^{13}$, wherein R^8 to R^{13} stands independently of each other for a hydrogen atom, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl residue;

a) $-CONR^{14}R^{15}$ residue wherein R^{14} and R^{15} stand independently of each other for a hydrogen atom, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -yl residue;

or a counter cation selected from the group consisting of an alkali or earth alkali metal such as Li, Na, K, Ca, Mg, $NR^{16}R^{17}R^{18}R^{19}(+)$ wherein R^{16} to R^{19} stands independently of each other for a hydrogen atom or a C_1 - C_6 -alkyl residue;

R^2 and R^3 either form part of the $C^{17}=C^{18}$ -double bond or are each hydrogen, or a tautomer, an enantiomer, an stereoisomer or a physiologically acceptable salt or a solvate thereof or mixtures thereof.

In the case of a compound according to formula 1 above in the form of a phenolate with a di- or multivalent counter cation, the remaining positive charge can be compensated by association with a physiologically acceptable anion such as Cl^- or OH^- .

The novel compound according to formula I, wherein R^1 is a hydrogen atom and R^2 and R^3 form part of the $C^{17}-C^{18}$ -double bond, has been given the name *sootepenseone* (1).

According to another aspect of the invention there is provided a process for manufacturing a compound according to formula I by isolation of *sootepenseone* (1) from the leaves of *Dasymaschalon sootepenseone* Craib, Annonaceae and its subsequent derivatization.

The present invention further provides the use of the compounds according to formula (I) as medicament, in particular for the treatment of cancer diseases.

99/03 PH
ASTA Medica AG

The present invention further provides pharmaceutical formulations, comprising an effective amount of a compound according to formula (I) for treating a patient in need thereof. As used herein, an effective amount of a compound according to formula (I) is defined as the amount of the compound which, upon administration to a patient, inhibits growth of tumor cells, kills malignant cells, reduces the volume or size of the tumors or eliminates the tumor entirely in the treated patient.

Thus, the substantially pure compounds in accordance with the invention can be formulated into dosage forms using pharmaceutically acceptable carriers for oral, topical or parenteral administration to patients in need of oncolytic therapy.

In a preferred embodiment, the patient is a mammal, in particular a human.

The effective amount to be administered to a patient is typically based on body surface area, patient weight, and patient condition. The interrelationship of dosages for animals or humans (based on milligrams per meter squared of body surface) is described by Freireich, E.J. et al., Cancer Chemother. Rep., 50 (4) 219 (1966). Body surface area may be approximately determined from patient height and weight (see e.g. Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardy, N.Y., pages 537-538 (1970)). Preferred dose levels will also depend on the attending physicians assessment of both the nature of the patient's particular cancerous condition and the overall physical condition of the patient. Effective antitumor doses of the present xanthone compounds range from 1 microgram per kilogram to about 5000 micrograms per kilogram of patient body weight, more preferably between 2 micrograms to about 1000 micrograms per kilogram of patient body weight.

Effective doses will also vary, as recognized by those skilled in the art, dependant on route of administration, excipient usage and the possibility of co-usage with other therapeutic treatments including other anti-tumor agents, and radiation therapy.

The present pharmaceutical formulation may be administered intravenous, intramuscular, intradermal, subcutaneous, intraperitoneally, topical, or intravenous in the form of a liposome.

99/03 PH
ASTA Medica AG

5

Examples of dosage forms include aqueous solutions of the active agent, in an isotonic saline, 5% glucose or other well-known pharmaceutically acceptable liquid carrier. Additional solubilizing agents well-known to those familiar with the art can be utilized as pharmaceutical excipients for delivery of the active agent. Alternatively, the present compounds can be chemically modified to enhance water solubility, for example, by formation of pharmaceutically acceptable phenolate salts.

The present compounds can also be formulated into dosage forms for other routes of administration utilizing well-known methods. The pharmaceutical compositions can be formulated, for example, in dosage forms for oral administration in a capsule, a gel seal or a tablet. Capsules may comprise any well-known pharmaceutically acceptable material such as gelatin or cellulose derivatives. Tablets may be formulated in accordance with conventional procedure by compressing mixtures of the active agent and solid carriers, and lubricants well-known to those familiar with the art. Examples of solid carriers include starch, sugar, bentonite. The compounds of the present invention can also be administered in a form of a hard shell tablet or capsule containing for example, lactose or mannitol as a binder and a conventional fillers and tableting agents.

The terms „effective amount“ and „effective dose“ as referring to the treatment of animals is defined herein to mean those quantities of alkaloid which will cause remission or inhibition of growth of the cancer disease in the animal to which it is administered, without imparting an intolerable toxic response. The effective amount may vary with the way of administration, the administration schedule, the kind of tumor, and other related factors, all of which may be varied without departing from the scope or operativeness of the invention. Generally an effective dose would be one within the range of about 0.001-100.0 mg/kg of body weight/day.

The terms „cancer“ or „tumor“ as used herein include, but are in no way limited to, adrenocarcinomas, glioblastomas (and other brain tumors), breast, cervical, colorectal, endometrial, gastric, liver, lung (small cell and non-small cell), lymphomas (including non-hodgkin's, Burkitt's, diffuse large cell, follicular and diffuse Hodgkin's), melanoma (metastatic), neuroblastoma, osteogenic sarcoma, ovarian,

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

6

retinoblastoma, soft tissue sarcomas, testicular and other tumors which respond to chemotherapy.

Other objects and advantages of the invention will become readily apparent from the ensuing description.

Detailed description of the invention

The inventive compounds according to formula (I) have a pentacyclic xanthone ring system (see for a review: Sultanbawa, M.U.S., Xanthonoids of tropical plants, Tetrahedron 36 (1980) 1465-1506). The following natural compounds are reported as having a similar ring system:

Gambogic acid (2), isolated from *Garcinia hanburyi* (see Amorosa, M. et al., Ann. Chim. (Rome), 1966, 56, 232; Ahmad, A.S. et al., J. Chem. Soc. (C), 1966, 772 (structure); Amone, A. et al., Tetr. Lett., 1967, 4201 (pmr data, structure), morellin (3) isolated from *Garcinia morella* (see: Rao, B.S., J. Chem. Soc, 1937, 853 (isolation); Kartha, G. et al., Tetr. Lett., 1963, 459 (cryst. structure)); Nair, P.M. et al., Indian J. Chem., 1964, 2, 402 (structure)), hanburin (4) isolated from *Garcinia hanburyi* (see: Asano, J. et al., Phytochemistry, 1996, 41, 815 (isolation, uv, ir, pmr, cmr data) and forbesione (5) isolated from *Garcinia forbesii* (see: Yuan-Wah eong, Leslie J. Harrison, Graham J. Bennett and Hugh T.-W. Tan, J. Chem. Research (S) 1996, 392-393).

These compounds have at C-5 an isoprenyl side chain in common with a hydrogen bonded phenolic hydroxy group. Morellin (3) and gambogic acid (2) have a chromene ring system in common. All compounds (2) to (5) have in common a bicyclo[2.2.2]octene carbon skeleton fused to a 2,2-dimethyl-tetrahydrofuran ring system (see fig. 1).

However, these compounds show significant structural differences as compared to the compounds according to formula I of the present invention:

99/03 PH

7

ASTA Medica AG

16

- 1.) the C-5 isoprenyl side chain is oxidized to an aldehyde as in (3) or to a carboxylic acid as in (2);
- 2.) the condensed dihydrofuran ring in 3,4-position is missing as in (4) or instead a pyranone ring is present in the 2,3-position as in (3)
- 3.) the ring system is substituted with an additional isoprenyl side chain at C-5 as in (3) and (5)

By contrast, the compounds of the present invention contain fully substituted dihydrofuran rings except at carbon 2', fused to the modified xanthone ring system.

For the taxonomy of *Dasymaschalon sootepense* Craib see V.H. Heywood, "Flowering Plants of the World", University Press, Oxford, 1978.

Surprisingly, the compounds of the present invention show remarkable antitumor activity. Moreover, the present compounds have a low toxicity.

Thus the xanthone compounds according to the present invention are new and involve an inventive step.

The structures of (2) to (5) are summarized below:

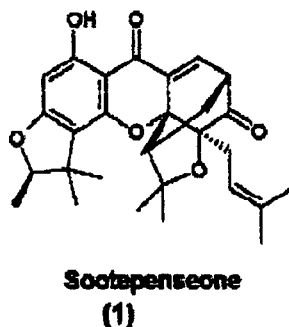
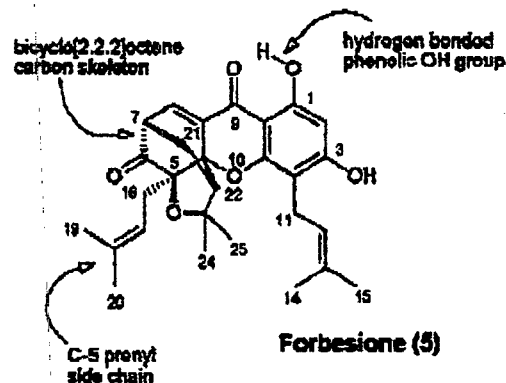
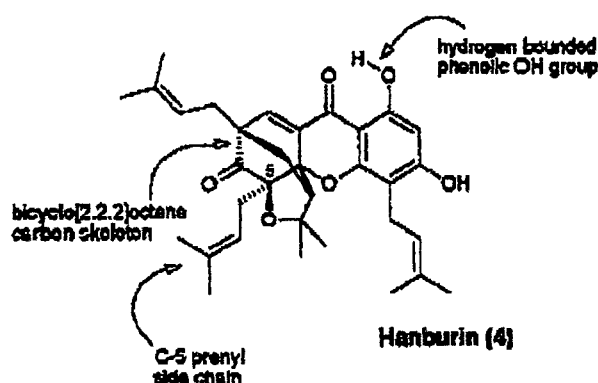
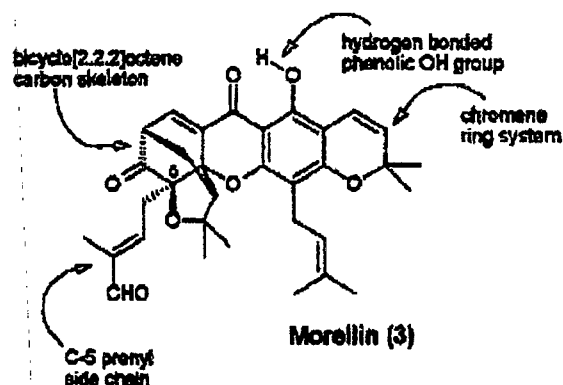
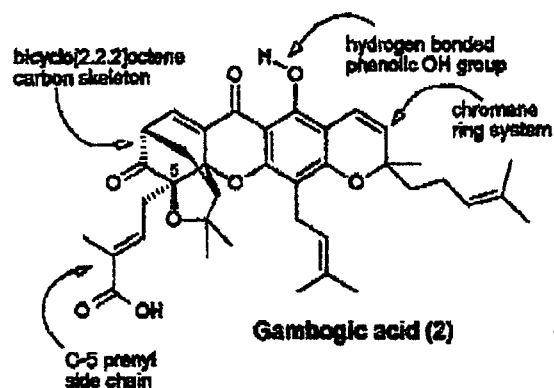
01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

8



Example 1

Isolation of sootepenseone (1; VR-3016, D-25637) from *Dasymaschalon sootepense*

Plant material has been collected in November 1994 in Doitung, Chiangrai province, northern Thailand. Leaves were air sun dried (about 30-35°C) for three days and stored in a cloth bag. Dry powdered leaves (6.4 kg) of *D. sootepense* were sequentially extracted with hexane (110 litre), chloroform (107 litre) and methanol (180 litre) to give the corresponding crude extracts in 204.2, 192.7 and 1167.0 gm, respectively. The crude methanol extract was further partitioned with ethyl

99/03 PH
ASTA Medica AG

9

12

acetate(12 litre)-water(4.35 litre) and n-butanol(10 litre)-water to give ethyl acetate, n-butanol and water fractions in 103.6, 388.7 and 401.8 gm, respectively.

The ethyl acetate fraction (100 gm) was chromatographed on silica gel (Merck no. 7734, 1.62 kg, the extract was premixed with 180 g of the silica gel), eluting with mixtures of hexane-ethyl acetate and ethyl acetate-methanol. Fractions (300 ml, each) were combined on the basis of TLC to give a total of 19 fractions (F_1 to F_{19}). Fractions F_7 (1.10 g) and F_8 (0.84 gm) eluting with 7-8 % ethyl acetate-hexane, were repeatedly chromatographed on silica gel employing hexane-ethyl acetate as eluting solvents. The fraction eluted with 30% ethyl acetate-hexane gave a light yellow solid which was further purified by radial chromatography (silica gel, 20% ethyl acetate-hexane) and recrystallization from methylene chloride-methanol to give VR-3016 (0.2373 gm). The mother liquor was purified by HPLC (methylene chloride), followed recrystallization in the same solvent to give additional 0.1103 g of VR-3016. The compound has been identified as a new modified xanthone derivative, which has been given the name sootepenseone 1, on the basis of spectral data and single crystal x-ray diffraction analysis.

Physico-chemical data of sootepenseone (1):

m.p. 192-193°C

$[\alpha]^{25}_D -8.00$, $c=0.075$ in CHCl_3

Elemental analysis: Found: C, 72.32; H, 6.89.

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_8$ requires: C, 72.39, H, 6.94.

IR, λ_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3560, 3033, 3011, 2980, 2932, 1740, 1638, 1590, 1470, 1428, 1382.

UV, λ_{max} EtOH nm (log e): 213(3.06), 263(2.18), 326(sh)(2.66), 355(2.74).

Mass Spectrum: m/z (70eV) 464(2%), 436(100), 421(45), 367(17), 339(60), 297(40), 281(8), 241(7), 215(28), 69(90).

NMR assignments: ^1H and ^{13}C NMR (300 and 400 Mhz, CDCl_3):

see separate page

99/03 PH
ASTA Medica AG

10

The described isolation procedure is summarized in scheme 1.

Characterization of the structure of sootepenseone (1)

The identity of sootepenseone was revealed by analysis of its spectral data i.e. the infrared spectrum, ultraviolet spectrum, mass spectrum and particularly the ¹H n.m.r and ¹³C n.m.r spectra.

Table 1
¹H-n.m.r. data of sootepenseone (1) (δ Units, multiplicities)

Protons and assignments	Sootepenseone (1)	long range ¹ H- ¹³ C-correlation (correlated C-atoms)
C2-H	6.05 (s)	C1, C4, C9a
C7-H	3.42 (dd)	C6, C8a, C5*, C2''
C8-H	7.50 (d)	C4b, C6, C7
C1'-H	1.40 (d)	C2', C3'
C2'-H	4.40 (q)	-
C4'-H	1.18 (s)	C2', C3', C4'
C5'-H	1.60 (s)	C2', C3', C4'
C1''-CH2	2.27 (dd)	-
C1'''-CH2	1.37 (dd)	-
C2''-H	2.45 (d)	C4b, C8a, C1'', C3''
C4''-H	1.28 (s)	C2'', C3''
C5''-H	1.73 (s)	C2'', C3''
C1'''-CH2	2.58 (bd)	C4b, C5, C3''', C4'''
C1'''-CH2	2.50 (dd)	C4b
C2'''-H	4.40 (m)	-
C4'''-H	1.37 (dd)	C2''', C3'''
C5'''-H	1.10 (dd)	C2''', C3'''
C1-OH	13.10 (s)	C1, C2, C9a

*: suggested correlation

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

11

18

Table 2

¹³C-n.m.r. data of sootepenseone (1) (δ Units, multiplicities)

C-atoms and assignments	Sootepenseone (1)
C1	166.2 (s)
C2	92.6 (s)
C3	168.5 (s)
C4	113.6 (d)
C4a	156.0 (s)
C4b	90.9 (s)
C5	84.6 (s)
C6	203.6 (s)
C7	47.1 (d)
C8	134.1 (d)
C8a	133.7 (s)
C9	178.9 (s)
C9a	101.4 (s)
C1'	13.5 (q)
C2'	91.0 (d)
C3'	43.2 (s)
C4'	21.0 (q)
C5'	23.9 (q)
C1''	26.0 (t)
C2''	49.6 (d)
C3''	82.9 (s)
C4''	28.9 (q)
C5''	30.7 (q)
C1'''	29.0 (t)
C2'''	117.8 (d)
C3'''	135.3 (s)
C4'''	25.5 (q)
C5'''	16.9 (q)

Relative stereochemistry:

The relative stereochemistry of sootepenseone (1) has been confirmed by single crystal x-ray diffraction analysis. Hence the absolute configuration is either the stereochemistry as depicted below

01-07-1999

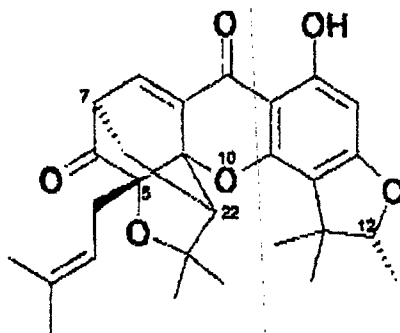
EP99112553.5

SPEC

99/03 PH

ASTA Medica AG

12



Sootepenseone

(1)

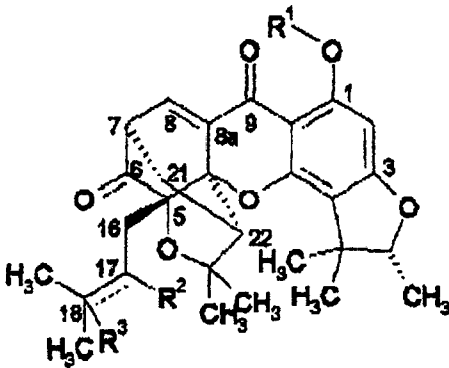
or the corresponding enantiomeric form thereof. The relative stereochemistry as depicted above for *sootepenseone* (1) is also valid for the *sootepenseone* derivatives according to formula (I), except for those derivatives where inversion or racemization occurred under the selected reaction conditions at one or more of the chiral centers at C-5, C-7, C-10a, C-12 and C-22.

99/03 PH
ASTA Medica AG

13

Preparation of derivatives of sootepenseone

Table 3



(I)

Compound No.	R ¹	R ²	R ³
1 (Sootepen- seone)	H	R2 and R3 forming part of the C ¹⁷ -C ¹⁸ double bond	
6	acetyl	ditto	
7	a pharma- ceutically acceptable counter ion*	ditto	
8	C ₂ -C ₂₀ - alkyl- carbo- nyl	ditto	
9	methyl	ditto	
10	C ₂ -C ₂₀ - alkyl	ditto	
11	benzoyl	ditto	
12	benzoyl sub- stituted with - OH or - OCH ₃	ditto	
13	H	H	H

* suitable counter cations for the phenolat anion are, for example, Na⁺, K⁺, ½ Mg⁺⁺, ½ Ca⁺⁺, HN(C₂-
6-alkyl)₃⁺

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH

ASTA Medica AG

14

Preparation of the compounds 6 to 13 can be accomplished starting from sootepenseone (1) by organic chemistry standard derivatization procedures which are well-known to the person skilled in the art.

Example 2

Preparation of 1-O-Acetyl-sootepenseone (6)

A solution of 1 mg of sootepenseone (1) in 1 ml anhydrous acetic acid anhydride was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated in a water bath under reduced pressure. Yield: 1 mg of (6) as a crude residue.

For example, salts of sootepenseone (7) can be prepared according to methods and reagents as described in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (methods in organic chemistry)*, 4th edition 1963, volume 6/2, "Sauerstoffverbindungen I (oxygen compounds I), part 2", pages 35 ff.

So, for example, one equivalent of a suitable base can be reacted with one equivalent of sootepenseone in a suitable solvent and then evaporating off the solvent or filtrating off the precipitated salt (7). A suitable base, for example, can be selected from the group consisting of alkali or earth alkali hydroxides or an organic amine.

Methylation of the OH-group (compound no. 9) can be accomplished starting from sootepenseone (1) with diazomethan in analogy to the method as described by Mustafa; Hishmat; JOCEAH; J.Org.Chem.; 22; 1957; 1644, 1646.

Acylation of the OH-group (compounds no. 6, 8, 11 and 12) can be accomplished starting from sootepenseone (1) in analogy to the method and reagents as described in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (methods in organic chemistry)*, 4th edition 1985, volume E5, "Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate (carboxylic acids and their derivatives)", pages 691 ff.

Alkylation of the OH-group at C-1 (compound no. 10) can be accomplished starting from sootepenseone (1) in analogy to the standard procedures and by using standard reagents as described in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen*

99/03 PH
ASTA Medica AG

15

Chemie (methods in organic chemistry), 4th edition, volume VI/3,
"Sauerstoffverbindungen (oxygen compounds), part 3", Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1965, pages 49 ff.

Hydrogenation of the isoprenyl C¹⁷-C¹⁸ double bound to the C¹⁷-C¹⁷ single bound
(wherein R² and R³ in the formula (I) are each a hydrogen atom; compound no. 13)
can be performed by standard procedures as described for example in Houben-
Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (methods in organic chemistry)*, 4th
edition, volume IV/1c, "Reduktion (reduction), part I", Georg Thieme Verlag Stuttgart,
1981, pages 15 ff.

Biological activity:

The compound according to the invention are less toxic than the standard
compounds (see table 1). On the other hand, sootepenseone (1; D-25637) is more
active in the hollow-fiber test as the standard compounds (see table 3).

Table 1: Toxicity of sootepenseone (D-25637)

Compound	LD50 (mg/kg i.p. mice)
Sootepenseone (1; D-25637)	> 100
Actinomycin D	ca. 1
Vinblastin	ca. 6
Adriamycin	ca. 40
Bleomycin	ca. 80

i.p. Intraperitoneal

Discussion of the results:

Sootepenseone is at least 100 times less toxic than Actinomycin D, about 16 times
less toxic than Vinblastin, and 60% and 20% less toxic than Adriamycin resp.
Bleomycin.

2. *In vitro* antitumor activity (XTT proliferation/cytotoxicity test)

The XTT-assay was carried out as described by D.A. Scudiero et al., *Cancer Res.*
48 (september 1, 1988), pp. 4827-4833. The results of this procedure are expressed
as that dose which inhibits growth by 50% as compared to control growth after 45
hours following application of the substance. The dose value as obtained is referred
to as ED 50 and activity is indicated for ED 50 levels of ≤ 30 µg/ml. The smaller the
ED 50 level, the more active is the test material. The activities of sootepenseone (1)
obtained in Example 1 are reported below in Table 2.

Table 2:

Compound	Cell line	ED 50 µg/ml
Sootepenseone (1; D-25637)	KB	1.74
	L1210	1.74
	SK-OV-3	1.74
	LNCAP	1.74
Actinomycin D	KB	0.17
	L1210	0.17
	SK-OV-3	1.74
	LNCAP	0.17
Adriamycin	KB	0.17
	L1210	0.017
	SK-OV-3	0.17
	LNCAP	0.17
Bleomycin	KB	0.17
	L1210	0.017
	SK-OV-3	0.17
	LNCAP	0.17
Vinblastin	KB	0.17
	L1210	0.017
	SK-OV-3	0.17
	LNCAP	0.17

KB: epidermal carcinoma of the oral cavity
 L1210: mice lymphatic leukemia
 LNCaP: lymphoma metastasis of prostate carcinoma
 SK-OV-3: human ovarian carcinoma
 MCF-7: human breast cancer

Discussion of the results:

D-25637 has a significant anticancer activity against all tested tumor cell lines.

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

17

21

3. *In vivo* antitumor activity of sootepenseone (D-25637) (hollow fiber assay)

The hollow-fiber test was carried out as described by Melinda G. Hollingshead et al. in Life Sciences, Vol. 57, No. 2, pp. 131-141, 1995. The results are shown in table 3.

Table 3:

Compound	Dose (mg/kg)	Location	% Inhibition (cell line)	
			KB	MCF-7
Sootepen- seone (1; D-25637)	4 x 10 i.p.	s.c.	49	41
Actinomycin D	4 x 0.1 i.p.	s.c.	40	-150
Adriamycin	4 x 4 i.p.	s.c.	52	41
Bleomycin	4 x 8 i.p.	s.c.	53	-67
Vinblastin	4 x 0.65 i.p.	s.c.	13	-165

KB: epidermal carcinoma of the oral cavity

MCF-7: human breast cancer

s.c. subcutaneous

i.p. intraperitoneal

Discussion of the results:

D-25637 is more active (49% inhibition) against the KB tumor cell line than Vinblastin (13%) and Actinomycin D (40%), and nearly as active as Bleomycin (53%). Moreover, against the MCF-7 cell line D-25637 showed an as strong anticancer activity (41%) as adriamycin, while Actinomycin D, Bleomycin and Vinblastin enhanced tumor growth (negative inhibition values indicate increase in cell growth compared to untreated control group).

01-07-1999

EP99112553.5

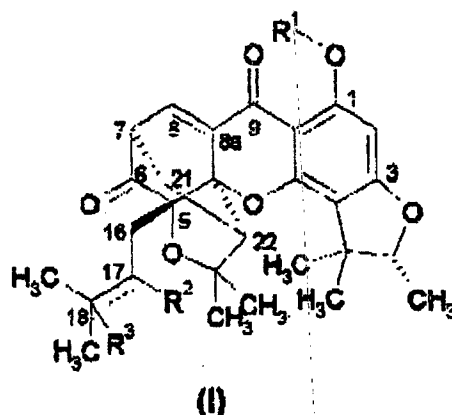
SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

1

Claims:

1. A compound according to general formula I



wherein

R^1 is a hydrogen atom; a methyl group ($-\text{CH}_3$), a $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkyl residue, a formyl group ($-\text{CHO}$); an acetyl residue ($-\text{COCH}_3$), $-\text{CO-C}_{2-8}\text{-alkyl}$, $\text{CO-C}_{3-8}\text{-cycloalkyl}$, $-\text{CO-C}_{6-18}\text{-aryl}$ or $-\text{CO-C}_{7-24}\text{-aralkyl}$ residue each having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{CO})\text{R}^3$, $-(\text{CS})\text{R}^4$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{O}-(\text{CO})\text{R}^5$, $-\text{S-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{SOR}^6$, and $-\text{SO}_2\text{R}^7$, wherein R^2 to R^7 stands independently of each other for a hydrogen atom, $-\text{C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{S-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$ residue;

a $-\text{COO-C}_{1-8}\text{-alkyl}$ residue having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{NHCOR}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(\text{CO})\text{R}^9$, $-(\text{CS})\text{R}^{10}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{O-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{O}-(\text{CO})\text{R}^{11}$, $-\text{S-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{SOR}^{12}$, and $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, wherein R^8 to R^{13} stands independently of each other for a hydrogen atom, $-\text{C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{S-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$ residue;

a $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ residue wherein R^{14} and R^{15} stands independently of each other for a hydrogen atom, $-\text{C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{O-C}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})_2$, $-\text{NHC}_{6-14}\text{-aryl}$, $-\text{N}(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-alkyl})(\text{C}_{6-14}\text{-aryl})$, $-\text{S-C}_{1-8}\text{-alkyl}$, $-\text{S-C}_{6-14}\text{-aryl}$ residue;

99/03 PH
ASTA Medica AG

2

alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄-aryl, -N(C₆₋₁₄-aryl)₂, -N(C₁₋₆-alkyl)(C₆₋₁₄-aryl), -S-C₁₋₆-alkyl, -S-C₆₋₁₄-aryl residue;

or a counter cation selected from the group consisting of an alkali or earth alkali metal ion such as Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR¹⁶R¹⁷R¹⁸R¹⁹(+) wherein R¹⁶ to R¹⁹ stands independently of each other for a hydrogen atom or a C₁-C₆-alkyl residue;

R² and R³ either form part of the C¹⁷=C¹⁸-double bond or are each hydrogen,

or a tautomer, an enantiomer or a stereoisomer thereof or a physiologically acceptable salt or solvate thereof or mixtures thereof.

2. Compound according to formula I of claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom and R² and R³ form part of the C¹⁷=C¹⁸-double bond (Sootepenseone).

3. A process for the manufacture of a compound according to formula I of claim 1 or claim 2, wherein R¹ is a hydrogen atom and R² and R³ form part of the C¹⁷=C¹⁸ double bond (Sootepenseone), comprising the steps of

- (a) extracting leaves of *Dasymaschalon sootepenseone* Graib, *Annonaceae* successively with organic solvents in an order of increasing polarity,
- (b) partitioning the crude extract of the highest polarity with a mixture of water and slightly miscible polar organic solvent,
- (c) purification of the organic extract by chromatography with suitable solvents,
- (d) optionally repeating step c) with fractions containing sootepenseone, and
- (e) optionally purification by recrystallization.

4. A process for the manufacture of a compound according to formula I of claim 1, wherein R¹ is a counter cation selected from the group consisting of an alkali or earth alkali metal ion such as Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR¹⁶R¹⁷R¹⁸R¹⁹(+), wherein R¹⁶ to R¹⁹ stands independently of each other for a hydrogen atom or a C₁-C₆-alkyl residue a hydrogen atom, and R² and R³ form part of the C¹⁷=C¹⁸ double bond, comprising reacting a compound according to formula 1 of claim 1, wherein R¹ is a hydrogen anion, with at least one equivalent of a suitable inorganic or organic base by methods known *per se* to obtain the corresponding phenolate salt.

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

3

5. A process for the manufacture of a compound according to formula I of claim 1, wherein R^1 has the meaning as defined in claim 1 and wherein R^2 and R^3 are each a hydrogen atom, comprising the step of reacting a compound according to claim 1, wherein R^1 has the meaning as defined in claim 1 and wherein R^2 and R^3 form part of the $C^{17}=C^{18}$ double bond, with hydrogen in the presence or absence of a suitable catalyst by a method known *per se*.

6. A process for the manufacture of a compound according to formula I of claim 1, wherein R^1 is a methyl group ($-CH_3$), a C_2-C_6 alkyl residue, a formyl group ($-CHO$); an acetyl residue ($-COCH_3$), $-CO-C_{2-6}$ -alkyl, $CO-C_{3-8}$ -cycloalkyl, $-CO-C_{6-18}$ -aryl or $-CO-C_{7-24}$ -aralkyl residue each having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-NHCOR^2$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^3$, $-(CS)R^4$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-O-(CO)R^5$, $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl, $-SOR^6$, and $-SO_2R^7$, wherein R^2 to R^7 stands independently of each other for a hydrogen atom, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl residue;

a $-COO-C_{1-6}$ -alkyl residue having optionally one or more substituents selected from the group consisting of $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-NHCOR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^9$, $-(CS)R^{10}$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-O-(CO)R^{11}$, $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl, $-SOR^{12}$, and $-SO_2R^{13}$, wherein R^8 to R^{13} stands independently of each other for a hydrogen atom, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl residue;

a $-CONR^{14}R^{15}$ residue wherein R^{14} and R^{15} stands independently of each other for a hydrogen atom, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{1-6}$ -alkyl, $-O-C_{6-14}$ -aryl, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -alkyl, $-N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, $-NHC_{6-14}$ -aryl, $-N(C_{6-14}$ -aryl) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alkyl)(C_{6-14} -aryl), $-S-C_{1-6}$ -alkyl, $-S-C_{6-14}$ -aryl residue and wherein R^2 and R^3 either form part of the $C^{17}=C^{18}$ -double bond or are each a hydrogen atom, comprising the step of reacting a compound according to claim 1, wherein R^1 is a hydrogen atom or a counter cation selected from the group

01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

consisting of an alkali or earth alkali metal ion such as Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR¹⁶R¹⁷R¹⁸R¹⁹(+) wherein R¹⁶ to R¹⁹ stand independently of each other for a hydrogen atom or a C₁-C₆-alkyl residue, with a suitable alkylating or acylating reagent in the presence or absence of a base by a method known *per se*.

7. A compound according to formula I of claim 1 or 2 for use as a medicament.

8. A compound according to formula I of claim 1 or claim 2 for use as an anticancer agent.

9. A medicament for use in the treatment of a human or animal disease, containing at least one compound according to formula I of claim 1 or claim 2, optionally together with commonly used physiologically acceptable carriers, diluents and/or excipients.

10. A medicament for use in the treatment of a human or animal cancer disease, containing at least one compound according to formula I of claim 1 or claim 2, optionally together with commonly used physiologically acceptable carriers, diluents and/or excipients.

11. Use of a compound according to formula I of claim 1 or claim 2 for the manufacture of a medicament in the treatment of a human or animal disease.

12. Use of a compound according to formula I of claim 1 or claim 2 for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

13. A process for the manufacture of a medicament according to claim 9 or 10, characterized in that one or more compounds according to formula I of claim 1 or claim 2 are processed, optionally together with commonly used physiologically acceptable carriers, diluents and/or excipients, into an appropriate pharmaceutical form.

01-07-1999

EP99112553.5

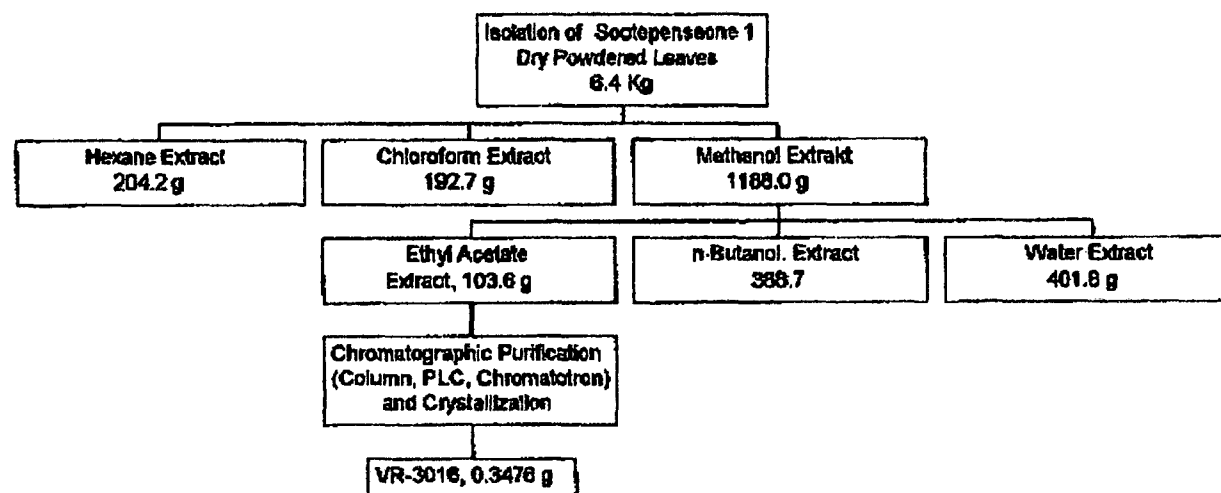
SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

14. A method of treatment a tumor by administering an effective dose of at least one compound according to formula I of claim 1 or claim 2 to a human or animal patient in need thereof.

15. A compound according to formula I of claim 1 obtainable by the process according to anyone claim 3 to 6.

Scheme 1



01-07-1999

EP99112553.5

SPEC

99/03 PH
ASTA Medica AG

Abstract

This invention relates to novel xanthone compounds, their preparation and use as medicament. More particularly this invention is directed to the isolation of the novel xanthone natural product *sootepenseone* from *Dasymaschalon sootepense Craib*, *Annonaceae*, its identification and derivatization, and the use of *sootepenseone* and its derivatives as anticancer agents.

25

LA OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Hoja No.2 de la certificación

Número de Solicitud: 99112553.5 Fecha de presentación 01/07/99

Solicitante:

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT
01277 DRESDEN
ALEMANIA

Título de la invención:

**“NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU PREPARACION Y
SU USO COMO MEDICAMENTO”**

Prioridad(es) reivindicadas

País Fecha.....Número de presentación

Clasificación Internacional de Patentes:

CO7D493/22, A61K31/35, //(CO7D493/22, 313:00, 311:00. 307:00)

Contratación de los estados designados a la fecha de presentación:

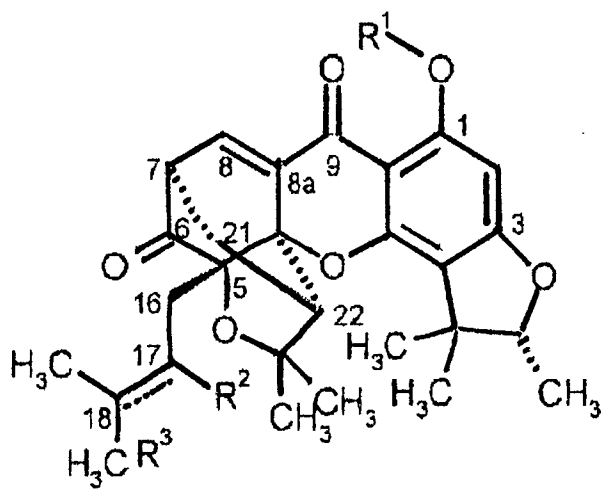
AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Comentarios: VER por título en la página 1 de la descripción

Forma/EPO 1014

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I



(I)

en la cual

R1 es un átomo de hidrógeno; un grupo metilo (- CH₃), un residuo alquilo C2 - C6, un grupo formilo (- CHO); un residuo acetilo (- COCH₃), - CO alquilo C2 - 6, CO cicloalquilo -C3 - 8 - , - CO arilo - C6 - 18 o -CO residuo aralquilo - C7 - 24 cada uno de los cuales tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH₂, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)₂, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)₂, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - NHCOR₂, - NO₂, - CN, - (CO)R₃, - (CS)R₄, - F, - Cl, - Br, - I, - O alquilo - C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R₅, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR₆, y - SOR₇, en el cual R2 a R7 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo -C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH₂, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)₂, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)₂, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un - COO - residuo alquilo C1 - 6 que tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH₂, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)₂, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)₂, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - NHCOR₈, - NO₂, - CN, -

(CO)R9, - (CS)R10, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R11, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR12, y - S02R13, en el cual R8 a R13 equivale cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un residuo -CONR14R15 en el cual R14 y R15 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo -C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

o un contra catión seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li+, Na+, K+, Ca++, Mg++, NR16R17R18R19(+) en el cual R16 a R19 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C1 - C6;

R2 y R3 o bien forman parte del enlace doble C17=C18 o bien son cada uno hidrógeno,

o un tautómero, un enantiómero o un estereoisómero del mismo o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo o mezclas del mismo.

2.- Compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un átomo de hidrógeno y R2 and R3 forman parte del enlace doble C17=C18 (Sootepenseone).

3.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las cuales R1 es un átomo de hidrógeno y R2 and R3 forman parte de la ligadura doble C17=C18 (Sootepenseone), que comprende los pasos: (a) extraer hojas de *Dasymaschalon sootepenseone* Craib, *Annonaceae* de modo sucesivo con solventes orgánicos en un orden de polaridad creciente, (b) seccionar el extracto crudo de más alta polaridad con una mezcla de agua y

solvente polar orgánico apenas miscible, (c) purificar el extracto orgánico mediante cromatografía con solventes adecuados, (d) repetir de manera optativa el paso c) con fracciones que contengan sootepenseone, y (e) purificar de manera optativa mediante recristalización.

5 4.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un contracatión seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR₁₆R₁₇R₁₈R₁₉(⁺), en el cual R₁₆ a R₁₉ equivale cada uno en forma independiente a un átomo
10 de hidrógeno o a un residuo alquilo C₁ - C₆, y R₂ and R₃ forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la cual R1 es un anión hidrógeno, con por lo menos un equivalente de una adecuada base inorgánica u orgánica mediante métodos conocidos *per se* para obtener la
15 correspondiente sal fenolato.

5.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 se ajusta al sentido definido en la reivindicación 1 y en la cual R₂ and R₃ son cada uno un átomo de hidrógeno, que comprende el paso de hacer reaccionar un
20 compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R1 se ajusta al sentido definido en la reivindicación 1 y en la cual R₂ y R₃ forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈, con hidrógeno en presencia o ausencia de un catalizador adecuado mediante un método conocido *per se*.

6.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo
25 con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un grupo metilo (-CH₃), un residuo alquilo C₂ - C₆, un grupo formilo (-CHO); un residuo acetilo (-COCH₃), -CO - alquilo C₂ - 6, CO - cicloalquilo C₃ - 8, -CO - arilo C₆ - 18 o -CO - residuo aralquilo C₇ - 24 cada uno de los cuales contiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del
30 grupo que consiste de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -NHC₁ - 6, -N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo -NHC₆ - 14, -N(arilo C₆ - 14)₂, -N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆

- 14), - NHCOR2, - NO2, - CN, - (CO)R3, - (CS)R4, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R5, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR6, y - S02R7, en el cual R2 a R7 equivale cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo - NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un -COO - residuo alquilo C1 - 6 que tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH2, alquilo - NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - NHCOR8, - NO2, - CN, - (CO)R9, - (CS)R10, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R11, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR12, y - S02R13, en el cual R8 a R13 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo - NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un residuo -CONR14R15 en el cual R14 y R15 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo - NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, S - residuo arilo C6 - 14 y en el cual R2 y R3 o bien forman parte del enlace doble C17=C18 o bien son cada uno un átomo de hidrógeno, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R1 es un átomo de hidrógeno o un contracción seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li+, Na+, K+, Ca++, Mg++, NR16R17R18R19(+) en el cual R16 a R19 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C1 - C6, con un adecuado reactivo alquilante o acilante en presencia o ausencia de una

base mediante un método conocido *per se*.

7.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o 2 para utilizar como medicamento.

8.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para utilizar como agente anticancerígeno.

9.- Un medicamento para utilizar en el tratamiento de una enfermedad en humanos o animales, que contenga por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual.

10.- Un medicamento para utilizar en el tratamiento de un cáncer en humanos o animales que contenga por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual.

11.- El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en humanos o animales.

12.- El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

13.- Un proceso para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizada por el procesamiento de uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual, para lograr una forma farmacéutica aceptable.

14.- Un método para tratar un tumor administrando una dosis efectiva de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 a un paciente humano

31

o animal que la necesite.

15.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 obtenible mediante el proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.

32

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

**“ NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU
PREPARACION Y USO COMO MEDICAMENTO ”**

PRIORIDAD EUROPEA No., 99112553.5 01/Julio/ 1999

SOLICITADA POR :ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT

**DOMICILIO : An der Pikardie 10, D-01277 DRESDEN,
ALEMANIA**

APODERADA: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

NUEVOS COMPUESTOS DE XANTONA, SU PREPARACIÓN Y USO COMO MEDICAMENTO

5 Introducción

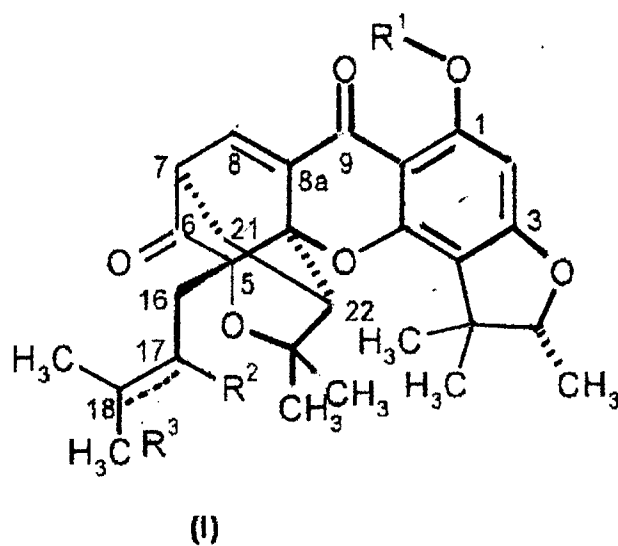
Esta invención se relaciona con los nuevos compuestos de xantona, su preparación y uso como medicamento. Para ser más específicos, la presente invención apunta al aislamiento del nuevo producto natural de xantona, sootepenseone, extraído de *Dasymaschalon sootepense Craib*, *Annonaceae*, su identificación y derivación, y el uso de sootepenseone y sus derivados como agentes anticancerígenos.

Campo de la invención

15 El cáncer es quizá uno de los factores mundiales más activos que atentan contra la vida humana en la actualidad, y el ámbito científico en su conjunto se empeña día a día en buscar el modo de prevenir y erradicar dicha enfermedad.

Los nuevos agentes de valor quimioterapéutico para la lucha contra el
20 cáncer evidentemente constituyen un problema médico de gran importancia. Pero desarrollar nuevas drogas contra el cáncer es una ardua tarea dado que los agentes anticancerígenos deben exterminar o incapacitar las células del tumor, pero no deben provocar un daño excesivo a las células normales. Hoy en día los conocimientos que existen en el
25 campo de la biología oncológica y la química médica no garantizan la creación de nuevas clases de moléculas que puedan resultar eficaces agentes antitumorales. Pese al enorme progreso logrado en la biología oncológica, la farmacología molecular, la farmacocinética, la química médica y los campos afines, el conocimiento que se persigue continúa
30 siendo escurridizo.

Como el concepto de tratamiento quimioterapéutico de enfermedades malignas se convirtió en el centro de atención durante la década pasada, los científicos de todo el mundo emprendieron una investigación exhaustiva de los principios vegetales y sus derivados como nuevos inhibidores antitumorales. Como ejemplos de importantes agentes anticancerígenos de origen vegetal pueden citarse los alcaloides vincaleucoblastina (vinblastina) y leurocristina (vincristina), ambas aisladas del *Gatharanthus roseus*. Shradha Sinha y Audha Jain realizan un análisis abarcativo acerca de los productos naturales como agentes anticancerígenos en *Progress in Drug Research* [Progreso en la investigación farmacológica], Volumen 42, páginas 53 - 132 (1994) Basel (Suiza).



Descripción abreviada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos citotóxicos de xantona de la fórmula general (I)

en la cual

R1 es un átomo de hidrógeno; un grupo metilo (- CH₃), un residuo alquilo C2 - C6, un grupo formilo (- CHO); un residuo acetilo (- COCH₃), - CO - alquilo C2 - 6, CO - cicloalquilo C3 - 8, - CO - arilo C6 - 18 o - CO - residuo aralquilo C7 - 24 cada uno de los cuales contiene en forma optativa

uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - NHCOR₂, - NO₂, - CN, - (CO)R₃, - (CS)R₄, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - O - (CO)R₅, - S - alquilo C₁ - 6, - S - arilo C₆ - 14, - SOR₆, y - SOR₇, en el cual R₂ a R₇ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, - S - residuo arilo C₆ - 14;

un - COO - residuo alquilo C₁ - 6 que contiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - NHCOR₈, - NO₂, - CN, - (CO)R₉, - (CS)R₁₀, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - O - (CO)R₁₁, - S - alquilo C₁ - 6, - S - arilo C₆ - 14, - SOR₁₂, y - SOR₁₃, en el cual R₈ a R₁₃ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, - S - residuo arilo C₆ - 14;

un residuo - CONR₁₄R₁₅ en el cual R₁₄ y R₁₅ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, - S - residuo arilo C₆ - 14;

o un contracción seleccionado del grupo que consiste de un álcali o metal alcalinotérreo tal como Li, Na, K, Ca, Mg, NR₁₆R₁₇R₁₈R₁₉(+) en el cual R₁₆ a R₁₉ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C₁ - C₆; R₂ y R₃ o bien forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈ o bien son cada uno hidrógeno, o un tautómero, un

enantiómero, un estereoisómero o una sal fisiológicamente aceptable o un solvato de los mismos o mezclas de los mismos.

En el caso de un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 mencionada en forma de un fenolato con un contracción bivalente o multivalente, la
5 carga positiva restante puede compensarse por asociación con un anión fisiológicamente aceptable tal como Cl^- o OH^- .

El nuevo compuesto de acuerdo con la fórmula 1, en la cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 y R_3 forman parte del enlace doble $\text{C}_{17} - \text{C}_{18}$, ha sido denominado sootepenseone (I).

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un proceso para fabricar un compuesto de acuerdo con la fórmula I por aislamiento de sootepenseone (1) extraído de las hojas de *Dasymaschalon sootepenseone Craib, Annonaceae* y su derivación subsiguiente.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos
15 de acuerdo con la fórmula (I) como medicamento, en especial para el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

La presente invención también proporciona fórmulas farmacéuticas, que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para tratar a un paciente que lo necesita. Conforme a cómo se lo
20 utiliza aquí, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se define como la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un paciente, inhibe el crecimiento de las células tumorales, mata las células malignas, reduce el volumen o el tamaño de los tumores o elimina el tumor por completo en el paciente que está en tratamiento.

25 Así, los compuestos substancialmente puros de acuerdo con la invención pueden formularse en formas de dosificación utilizando portadores farmacéuticamente aceptables para administrar en forma oral, tópica o parenteral a los pacientes que necesitan terapia oncolítica.

En la forma de realización preferible, el paciente es mamífero,
30 humano en particular.

La cantidad efectiva que se administra a un paciente típicamente se

basa en el área de superficie corporal, el peso del paciente y el estado del paciente. E. J. Freireich y colaboradores describen la interrelación entre dosificaciones en animales o humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) en *Cancer Chemother* [Quimioterapia del cáncer], Rep., 50 (4) 219 (1996). El área de superficie corporal puede determinarse en forma aproximada a partir del peso y la altura del paciente (véase como ejemplo *Scientific Tables* [Tablas científicas], Geigy Pharmaceuticals, Ardly, N.Y., páginas 537 - 538 (1970)). Los niveles de dosis preferentes también van a depender de la evaluación que haga el médico a cargo del caso tanto de la naturaleza del estado canceroso particular del paciente como del estado físico general del paciente. Las dosis antitumorales efectivas de los presentes compuestos de xantona están en un rango que oscila entre 1 microgramo por kilogramo y alrededor de 5000 microgramos por kilogramo de miligramo de peso corporal del paciente, con mayor preferencia entre 2 microgramos y aproximadamente 1000 microgramos por kilogramo de peso corporal del paciente.

Las dosis efectivas también varían —como ya saben los expertos en el tema— según la vía de administración, el uso de excipiente y la posibilidad de combinarlas con la aplicación otros tratamientos terapéuticos incluyendo otros agentes antitumorales y radioterapia.

La presente fórmula farmacéutica pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, tópica o intravenosa en forma de liposoma.

Entre los ejemplos de formas de dosificación se encuentran las soluciones acuosas del agente activo, en una solución isotónica, 5% de glucosa u otro portador líquido farmacéuticamente aceptable. Quienes están en el tema conocen otros agentes solubilizantes que pueden utilizarse como excipientes farmacéuticos liberadores del agente activo. Otra posibilidad es modificar químicamente los presentes compuestos a fin de aumentar la solubilidad del agua, por ejemplo, mediante la formación de sales fenolato farmacéuticamente aceptables.

Los presentes compuestos también pueden formularse en formas de dosificación con otras vías de administración utilizando métodos conocidos. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, en formas de dosificación para administrar por vía oral en una cápsula, una cápsula de gelatina o una tableta. Las cápsulas pueden comprender cualquier material conocido farmacéuticamente aceptable como los derivados de gelatina y celulosa. Las tabletas pueden formularse de acuerdo con el procedimiento convencional comprimiendo mezclas del agente activo y portadores sólidos, y los lubricantes conocidos para quienes están en el tema. Entre los ejemplos de portadores sólidos se encuentra el almidón, el azúcar, la bentonita. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de cápsula o tableta de cubierta resistente que contenga, por ejemplo, lactosa o manitol como aglutinante, cargas convencionales y agentes de tabletado.

Los términos "cantidad efectiva" y "dosis efectiva" en referencia al tratamiento de animales se definen aquí como esas cantidades de alcaloide que provocan la remisión o la inhibición del crecimiento del cáncer en el animal al cual se administran, sin impartir una respuesta tóxica intolerable. La cantidad efectiva puede variar con la forma de administración, el programa de administración, la clase de tumor y otros factores relacionados; todos ellos pueden modificarse sin que esto implique apartarse del alcance ni la eficacia de la invención. Por lo general, una dosis efectiva está aproximadamente entre los 0,001 - 100,0 mg/kg. de peso corporal/día.

El uso que aquí se hace de los términos "cáncer" o "tumor" incluye, pero no se limita, a adenocarcinomas, glioblastomas (y otros tumores cerebrales), de mama, de cuello de útero, colorrectal, endométrico, de estómago, de hígado, de pulmón (de células pequeñas y distinto del de células pequeñas), linfomas (incluyendo el que no es de Hodgkin, de Burkitt; de células grandes difusas; de Hodgkin folicular y difuso), melanoma (metastásico), neuroblastoma, sarcoma osteogénico, de ovario,

retinoblastoma, sarcomas de tejido blando, de testículo y otros tumores que responden a la quimioterapia.

De la descripción que sigue se desprenderán con facilidad otros objetos y ventajas de la invención.

5

Descripción detallada de la invención

Los compuestos inventivos de acuerdo con la fórmula (I) tienen un sistema de anillo de xantona pentacíclico (véase el análisis de M. U. S. Sultanbawa, *Xanthonoids of tropical plants* [Xantonoides de plantas
10 tropicales], Tetraedro 36 (1980) 1465 - 1506). Según se ha informado, los siguientes compuestos naturales tienen un sistema de anillo similar:

Ácido gambógico (2), aislado de *Garcinia hanburyi* (véase M. Amorosa y colaboradores, Ann Chim. (Roma), 1966, 56, 232; A. S. Ahmad y colaboradores, J. Chem. Soc. (C), 1996, 772 (estructura); A. Arnone y
15 colaboradores, Tetr. Lett., 1967, 4201 (datos pmr, estructura), morelina(3), aislada de *Garcinia morella* (véase B. S. Rao, J. Chem. Soc., 1937, 853 (aislamiento); G. Kartha y colaboradores, Tetr. Lett, 1963, 459 (estructura cristalina)); P. M. Nair y colaboradores, Indian J. Chem., 1964, 2, 402 (estructura)), hanburin (4) aislado de *Garcinia hanburyi* (véase J. Asano y
20 colaboradores, *Phytochemistry* [Fitoquímica], 1996, 41, 815 (aislamiento, datos uv, ir, pmr y cmr) y forbesione (5) aislado de *Garcinia forbesii* (véase Yuan - Waheong, Leslie J. Harrison, Graham J. Bennett y Hugh T. - W. Tan, J. Chem. Research (S) 1996, 392 - 393).

Estos compuestos tienen en C - 5 una cadena lateral de isoprenilo en
25 común con un grupo hidróxi fenólico enlazado al hidrógeno. La morelina (3) y el ácido gambógico (2) tienen en común un sistema de anillo cromeno. Todos los compuestos del (2) al (5) tienen en común un esqueleto de carbono biciclo [2.2.2] octeno fundido a un sistema de anillo dimetil - tetrahidrofurano 2,2 (véase figura 1).

30 Sin embargo, estos compuestos muestran diferencias estructurales significativas en comparación con los compuestos de acuerdo con la

fórmula I de la presente invención:

1.) la cadena lateral de isoprenilo C - 5 está oxidada a un aldehído como en (3) o a un ácido carboxílico como en (2);

2.) el anillo de deshidrofurano condensado está ausente en la posición 3,4 como en (4) o, en su lugar, está presente un anillo de piranona en la posición 2,3 como en (3)

3.) el sistema de anillo se sustituye por una cadena lateral de isoprenilo adicional en C - 5 como ocurre en (3) y (5)

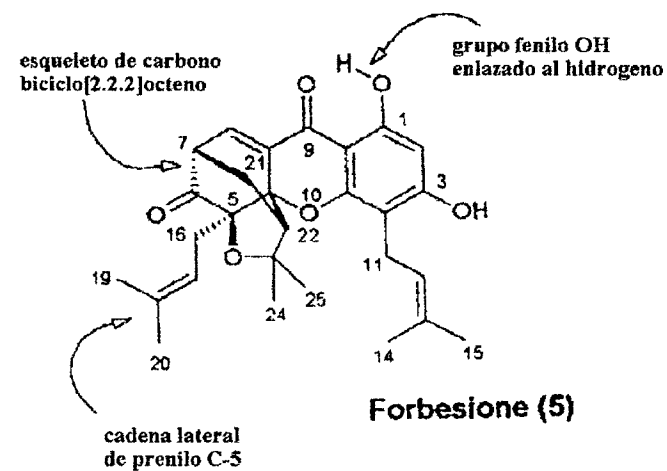
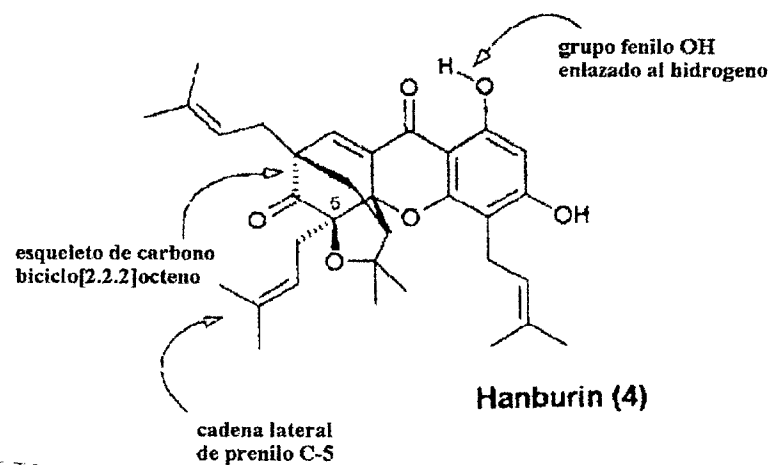
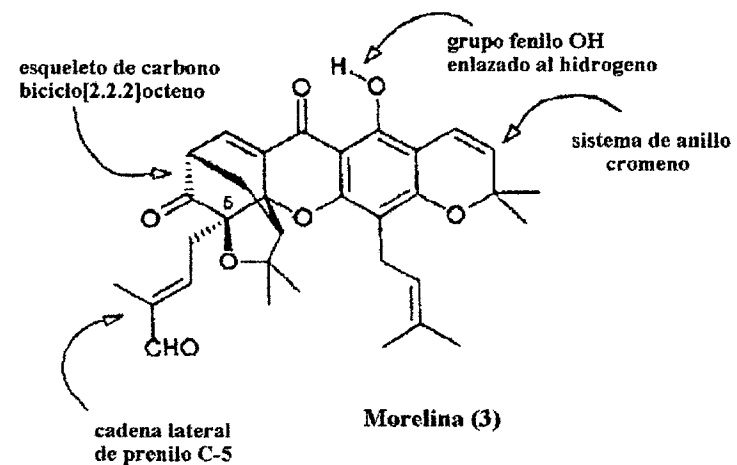
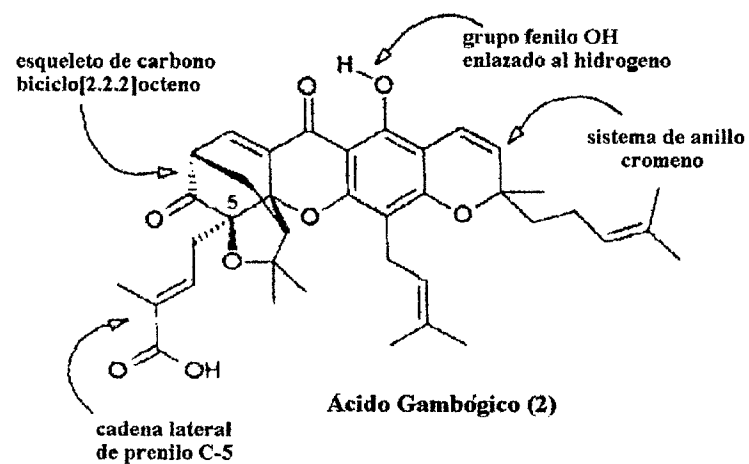
10 Por el contrario, los compuestos de la presente invención contienen anillos de deshidrofurano completamente sustituidos excepto en el carbono 2', fundido al sistema de anillo de xantona modificado.

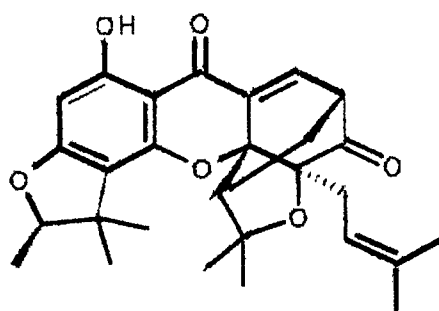
Para la taxonomía de *Dasymaschalon sootepense* Craib, véase V. H. Heywood, *Flowering Plants of the World* [Plantas floridas del mundo],
15 University Press, Oxford, 1978.

Resulta sorprendente que los compuestos de la presente invención muestren una notable actividad antitumoral. Asimismo, los presentes compuestos tienen baja toxicidad.

Así, los compuestos de xantona de acuerdo con la presente invención
20 son nuevos e implican un paso inventivo.

Debajo se describen en forma abreviada las estructuras (2) a (5):





**Sootepenseone
(1)**

Ejemplo 1

Aislamiento de sootepenseone (1; VR - 3016, D - 25637) de Dasymaschalon sootepense

5 En noviembre de 1994 se recogió material vegetal en Doitung, en la provincia de Chiangrai, en el norte de Tailandia. Las hojas se dejaron secar al sol (a alrededor de 30 - 35°C) durante tres días y se almacenaron en una bolsa de tela. Las hojas secas molidas (6,4 kg) de *D. sootepense* se extrajeron en forma consecutiva con hexano (110 litros), cloroformo (107
10 litros) y metanol (180 litros) para obtener los extractos crudos correspondientes en 204,2; 192,7 y 1187,0 g respectivamente. El extracto crudo de metanol más tarde se seccionó con acetato etilo (12 litros) - agua (4,35 litros) y n - butanol (10 litros) - agua para obtener fracciones de acetato etilo, n - butanol y agua en 103,6; 388,7 y 401,8 g respectivamente.

15 La fracción de etilo acetato (100 g) se sometió cromatografía en gel de sílice (Merck n°. 7734; 1,62 kg., el extracto se mezcló previamente con 180 g de gel de sílice) y se eludió con mezclas de acetato hexano - etilo y etilo acetato - metanol. Las fracciones (300 ml cada una) se combinaron mediante TLC para obtener un total de 19 fracciones (F1 a F19). Las
20 fracciones F7 (1,10 g) y F8 (0,84 g) eludidas con 7 - 8% de etilo acetano - hexano se sometieron cromatografía en forma reiterada en gel de sílice utilizando acetato hexano - etilo como solvente para la elución. La fracción eludida con 30% etilo acetato - hexano obtuvo un sólido amarillo claro que

más tarde se purificó mediante cromatografía radial (gel de sílice, 20% etilo acetato - hexano) y recristalización de cloruro de metileno - metanol para obtener VR - 3016 (0,2373 g). El licor madre se purificó con HPLC (cloruro metileno) y luego se recristalizó en el mismo solvente para obtener otros 0,1103 g de VR - 3016. El compuesto se identificó como un nuevo derivado modificado de xantona, que ha sido denominado sootepenseone 1 sobre la base de datos de espectro y análisis por difracción de rayos X de cristales individual.

Datos físico - químicos de sootepenseone (1):

Punto de fusión (pf) 192 - 193°C

[α]_D²⁶ -8,00, c=0,075 en CHCl₃

Análisis elemental: Encontrado: C, 72,32; H, 6,89.

C₂₆H₃₂O₆ requiere: C, 72,39; H, 6,94.

IR, $\bar{\nu}$ máx CHCl₃ cm⁻¹: 3560, 3033, 3011, 2980, 2932, 1740, 1638, 1590, 1470, 1428, 1382.

UV1 $\bar{\nu}$ máx EtOH nm (log e): 213(3,06), 263(2,18), 326(sh)(2,66), 355(2,74).

Espectro de masa m/z (70eV) 464(2%), 436(100), 421(45), 367(17), 339(60), 297(40), 281(8), 241(7), 215(28), 69(90).

Asignaciones NMR: ¹H y ¹³C NMR (300 and 400 Mhz, CDCl₃): véase página aparte

El procedimiento de aislamiento descripto se abrevia en el esquema 1.

Caracterización de la estructura de sootepenseone (1)

La identidad de sootepenseone se relevó mediante el análisis de sus datos de espectro, es decir, el espectro infrarrojo, el espectro ultravioleta, el espectro de masa y sobre todo los espectros ¹H n.m.r y ¹³C n.m.r.

Tabla 1

Datos ¹H - n.m.r de sootepenseone (1) (δ Unidades, multiplicidades)

Protones	y Sootepenseone (1)	Correlación ¹ H - ¹³ C
----------	---------------------	--

asignaciones		de amplio rango (átomos C correlacionados)
C2 - H	6,05 (s)	C1, C4, C9a
C7 - H	3,42 (dd)	C6, C8a, C5*, C2''
C8 - H	7,50 (d)	C4b, C6, C7
C1' - H	1,40 (d)	C2', C3'
C2' - H	4,40 (q)	
C4' - H	1,18 (s)	C2', C3', C4'
C5' - H	1,60 (s)	C2', C3', C4'
C1'' - CH2	2,27 (dd)	
C1'' - CH2	1,37 (dd)	
C2'' - H	2,45 (d)	C4b, C8a, C1'', C3''
C4'' - H	1,28 (s)	C2'', C3''
C5'' - H	1,73 (s)	C2'', C3''
C1''' - CH2	2,58 (bd)	C4b, C5, C3''', C4'''

C1''' - CH2	2,50 (dd)	C4b
C2''' - H	4,40 (m)	
C4''' - H	1,37 (dd)	C2''', C3'''
C5''' - H	1,10 (dd)	C2''', C3'''
C1 - OH	13,10 (s)	C1, C2, C9a

*correlación sugerida

Tabla 2

Datos ¹³C - n.m.r de sootepenseone (1) (ä Unidades, multiplicidades)

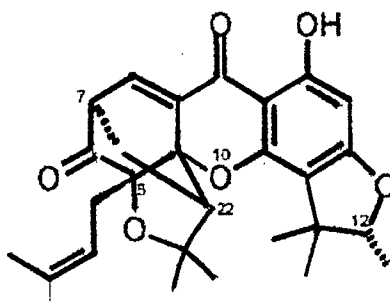
Asignaciones y átomos C	Sootepenseone (1)
C1	166,2 (s)
C2	92,6 (s)
C3	168,5 (s)
C4	113,6 (d)
C4a	156,0 (s)
C4b	90,9 (s)

C5	84,6 (s)
C6	203,6 (s)
C7	47,1 (d)
C8	134,1 (d)
C8a	133,7 (d)
C9	178,9 (s)
C9a	101,4 (s)
C1'	13,5 (q)
C2'	91,0 (d)
C3'	43,2 (s)
C4'	21,0 (q)
C5'	23,9 (q)
C1''	26,0 (t)
C3''	82,9 (s)
C4''	28,9 (q)

C5''	30,7 (q)
C1'''	29,0 (t)
C2'''	117,8 (d)
C3'''	135,3 (s)
C4'''	25,5 (q)
C5'''	16,9 (q)

Estereoquímica relativa

La estereoquímica relativa de sootepenseone (1) se confirmó mediante un análisis por difracción de rayos x de cristales individual. Por consiguiente, la configuración absoluta o bien es la estereoquímica que se describe debajo



Sootepenseone

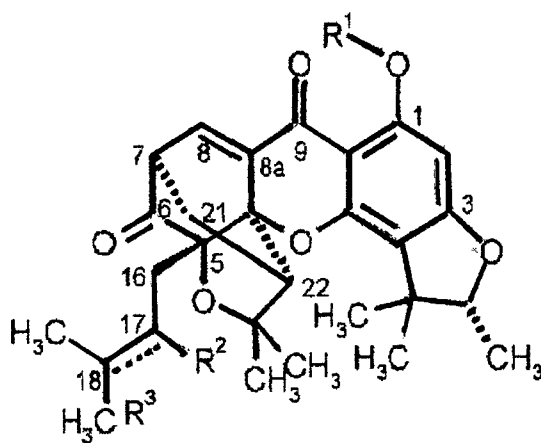
(1)

o bien es la forma enantiomérica correspondiente de la misma. La estereoquímica relativa de *sootepenseone* (1) que se describe en la figura de arriba también es válida para los derivados de sootepenseone de

acuerdo con la fórmula (I), excepto para aquellos derivados en los cuales hubo inversión o racemización en las condiciones de reacción seleccionadas en uno o más de los centros quirales en C - 5, C - 7, C - 10a, C - 12 y C - 22.

Preparación de los derivados de sootepenseone

Tabla 3



(I)

Compuesto n°	R1	R2	R3
1 (Sootepenseone)	H	R2 y R3 formando parte del enlace doble C17 - C18	
6	Acetilo	Idem	
7	Un contraion farmacéu-ticamente aceptable*	Idem	
8	Alquilo carbonilo C2 - C20	Idem	
9	Metilo	Idem	

10	Alquilo C2 - C20	Idem
11	Benzoilo	Idem
12	Benzoilo sustituido por -OH o -OCH3	Idem
13	H	H H

* contracciones adecuados para el anión fenolato son, por ejemplo, Na⁺, K⁺, ½ Mg⁺⁺, ½ Ca⁺⁺, HN (alquilo C1 - 6)³⁺

Los compuestos 6 a 13 se pueden preparar comenzando por sootepenseone mediante los procedimientos de derivación estándar de química orgánica que resultan conocidos a los que expertos en el tema.

Ejemplo 2

Preparación de acetilo - sootepenseone 1 - 0 (6)

Se agitó una solución de 1mg de sootepenseone (1) en 1ml de anhídrido de ácido acético anhidro a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó en un baño de agua bajo presión reducida. Rendimiento: 1mg de (6) como residuo crudo.

Por ejemplo, las sales de sootepenseone (7) pueden prepararse de acuerdo con los métodos y reactivos que describe Houben - Weyl en *Methoden der Organischen Chemie* [métodos de química orgánica], 4ª edición 1963, volumen 6/2, "Sauerstoffverbindungen I [compuestos de oxígeno I], parte 2", páginas 35 y sig. Así, por ejemplo, uno de los equivalentes de una base adecuada puede hacerse reaccionar con uno de los equivalentes de sootepenseone en un solvente adecuado quitando luego el solvente mediante evaporación o filtración de la sal precipitada (7).

Una base adecuada, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo consistente de álcali o hidróxidos alcalinotérreos o un amino orgánico.

Puede lograrse la metilación del grupo OH (compuesto n° 9) comenzando por sootepenseone (1) con diazometano en analogía con el método descrito por Hishmat Mustafa; JOCEAH; J. Org - Chem.; 22; 1957; 1644, 1646.

Puede lograrse la acilación del grupo OH (compuestos n° 6, 8, 11 y 12) comenzando por sootepenseone (1) en analogía con el método y los reactivos que describe Houben - Weyl en *Methoden der Organischen Chemie* [métodos de química orgánica], 4° edición 1985, volumen E5, "Carbonsäuren und Carbonsäure - Derivate [ácidos carboxílicos y sus derivados], páginas 691 y sig.

Puede lograrse la alquilación del grupo OH en C - 1 (compuesto n° 10) comenzando por sootepenseone (1) en analogía con los procedimientos estándar y utilizando los reactivos estándar que describe Houben - Weyl en *Methoden der Organischen Chemie* [métodos de química orgánica], 4° edición, volumen VI/3, "Sauerstoffverbindungen (compuestos de oxígeno), parte 3", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1965, páginas 49 y sig.

Puede lograrse la hidrogenación del enlace doble de isoprenilo C17 C18 al enlace simple C17 - C17 (en el cual R2 y R3 de la fórmula (I) son cada uno un átomo de hidrógeno; compuesto n° 13) mediante los procedimientos estándar que describe, por ejemplo, Houben - Weyl en *Methoden der Organischen Chemie* [método de química orgánica], 4° edición, volumen IV/1c, "Reduktion [reducción], parte 1", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1981, páginas 15 y sig.

Actividad biológica

Los compuestos de acuerdo con la invención son menos tóxicos que los compuestos estándar (véase tabla 1). Por otro lado, sootepenseone (1; D - 25637) es más activo en la prueba de fibra hueca que los compuestos estándar (véase tabla 3).

Tabla 1: Toxicidad de sootepenseone (D 25637)

Compuesto	LD50 (g/kg i.p. ratones)
Sootepenseone (1; D - 25637)	> 100
Actinomicina D	ca. 1
Vinblastina	ca. 6
Adriamicina	ca. 40
Bleomicina	ca. 80

i.p. intraperitoneal

5 Discusión de los resultados:

Sootepenseone es por lo menos 100 veces menos tóxico que la Actinomicina D, aproximadamente 16 veces menos tóxico que la Vinblastina y 60% y 20% menos tóxico que la Adriamicina resp. Bleomicina.

10 2. Actividad antitumoral *in vitro* (test de proliferación y citotoxicidad XTT)

La prueba XTT se llevó a cabo según lo descrito por D. A. Scudiero y colaboradores, Cancer Res. 48 (1 de septiembre de 1998), páginas 4827 - 4833. Los resultados de este procedimiento se expresan como la dosis que inhibe el crecimiento en un 50% en comparación con el crecimiento de control 45 horas después de la aplicación de la sustancia. Se alude al valor de dosis obtenido como ED50 y se indica la actividad para 50 niveles ED de

≤ 30 mg/ml. Cuanto menor sea el nivel ED50, más activo será el material de prueba. Las actividades de sootepenseone (1) obtenidas en el Ejemplo 1 se presentan debajo en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Compuesto	Línea celular	ED 50 mg/ml
Sootepenseone (1; D - 25637)	KB	1,74
	L1210	1,74
	SK - OV - 3	1,74
	LNCAP	1,74
Actinomicina D	KB	0,17
	L1210	0,17
Adriamicina	KB	0,17
	L1210	0,017
	SK - OV - 3	0,17
	LNCAP	0,17

Bleomicina	KB	0,17
	L1210	0,017
	SK - OV - 3	0,17
	LNCAP	0,17
Vinblastina	KB	0,17
	L1210	0,017
	SK - OV - 3	0,17
	LNCAP	0,17

KB: carcinoma epidérmico de la cavidad bucal

L1210: leucemia linfática en ratones

LNCaP: metástasis de linfoma de carcinoma de próstata

5 SK - OV - 3: carcinoma de ovario humano

MCF - 7: cáncer de mama humano

Discusión de los resultados:

D - 25637 presenta una actividad anticancerígena significativa que combate todas las líneas celulares de los tumores sometidos a prueba.

10 3. Actividad antitumoral *in vivo* de sootepenseone (D - 25637) (prueba de la fibra hueca)

15 La prueba de la fibra hueca se llevó a cabo según lo descrito por Melinda G. Hollingshead y colaboradores en *Life Sciences* [Ciencias

biológicas], Volumen 57, n° 2, páginas 131 - 141, 1995. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ubicación	% Inhibición (línea celular)	
			KB 7	MCF -
Sootepenseon e (1; D - 25637)	4 x 10 i.p.	s.c.	49	41
Actinomicina D	4 x 0,1 i.p.	s.c.	40	- 150
Adriamicina	4 x 4 i.p.	s.c.	52	41
Bleomicina	4 x 8 i.p.	s.c.	53	- 67
Vinblastina	4 x 0,65 i.p.	s.c.	13	- 165

: carcinoma epidérmico de la cavidad bucal

MCF - 7: cáncer de mama humano

s.c: subcutáneo

i.p.: intraperitoneal

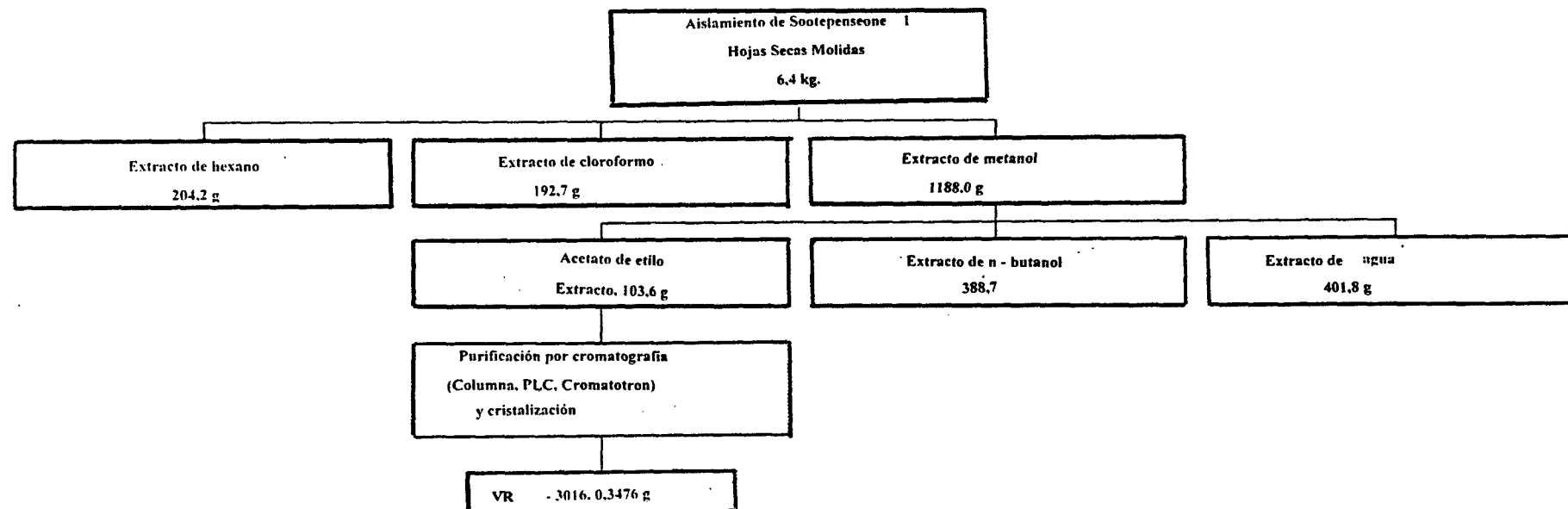
Discusión de los resultados

D - 25637 es más activo (49% de inhibición) para combatir la línea celular del tumor KB que la Vinblastina (13%) y la Actinomicina D (40%), y prácticamente tan activo como la Bleomicina (53%). Asimismo, para combatir la línea celular de MCF - 7 D - 25637, presentó una actividad

pero los datos son menores

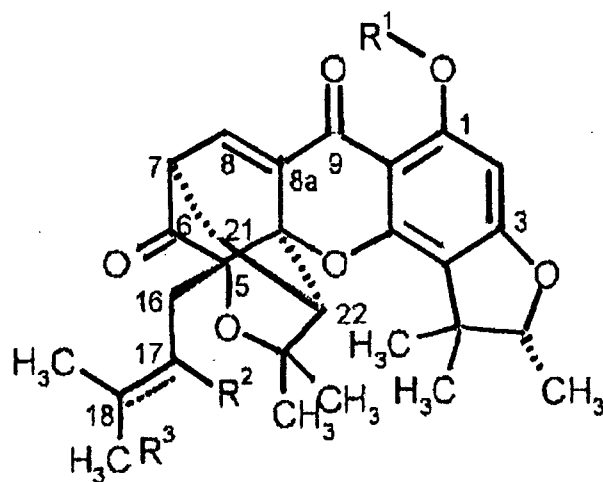
anticancerígena tan fuerte (41%) como la adriamicina, mientras que la Actinomicina D, la Bleomicina y la Vinblastina aumentaron el crecimiento del tumor (valores de inhibición negativos indican un aumento en el crecimiento celular en comparación con el grupo de control que no recibió
5 tratamiento).

ESQUEMA 1
=====



REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula general I



(II)

en la cual

R1 es un átomo de hidrógeno; un grupo metilo (- CH3), un residuo alquilo C2 - C6, un grupo formilo (- CHO); un residuo acetilo (- COCH3), - CO alquilo C2 - 6, CO cicloalquilo -C3 - 8 - , - CO arilo - C6 - 18 o -CO residuo aralquilo - C7 - 24 cada uno de los cuales tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - NHCOR2, - NO2, - CN, - (CO)R3, - (CS)R4, - F, - Cl, - Br, - I, - O alquilo - C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R5, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR6, y - SOR7, en el cual R2 a R7 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo -C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un - COO - residuo alquilo C1 - 6 que tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - NHCOR8, - NO2, - CN, -

(CO)R9, - (CS)R10, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - O - (CO)R11, - S - alquilo C1 - 6, - S - arilo C6 - 14, - SOR12, y - S02R13, en el cual R8 a R13 equivale cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

un residuo -CONR14R15 en el cual R14 y R15 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo -C1 - 6, - O - alquilo C1 - 6, - O - arilo C6 - 14, - NH2, alquilo -NHC1 - 6, - N(alquilo C1 - 6)2, arilo - NHC6 - 14, - N(arilo C6 - 14)2, - N(alquilo C1 - 6)(arilo C6 - 14), - S - alquilo C1 - 6, - S - residuo arilo C6 - 14;

o un contra catión seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR16R17R18R19(+) en el cual R16 a R19 equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C1 - C6;

R2 y R3 o bien forman parte del enlace doble C17=C18 o bien son cada uno hidrógeno,

o un tautómero, un enantiómero o un estereoisómero del mismo o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo o mezclas del mismo.

2.- Compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un átomo de hidrógeno y R2 and R3 forman parte del enlace doble C17=C18 (Sootepenseone).

3.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las cuales R1 es un átomo de hidrógeno y R2 and R3 forman parte de la ligadura doble C17=C18 (Sootepenseone), que comprende los pasos: (a) extraer hojas de *Dasymaschalon sootepenseone* Craib, *Annonaceae* de modo sucesivo con solventes orgánicos en un orden de polaridad creciente, (b) seccionar el extracto crudo de más alta polaridad con una mezcla de agua y

solvente polar orgánico apenas miscible, (c) purificar el extracto orgánico mediante cromatografía con solventes adecuados, (d) repetir de manera optativa el paso c) con fracciones que contengan sootepenseone, y (e) purificar de manera optativa mediante recristalización.

4.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un contracción seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR₁₆R₁₇R₁₈R₁₉(+), en el cual R₁₆ a R₁₉ equivale cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C₁ - C₆, y R₂ and R₃ forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la cual R1 es un anión hidrógeno, con por lo menos un equivalente de una adecuada base inorgánica u orgánica mediante métodos conocidos *per se* para obtener la correspondiente sal fenolato.

5.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 se ajusta al sentido definido en la reivindicación 1 y en la cual R₂ and R₃ son cada uno un átomo de hidrógeno, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R1 se ajusta al sentido definido en la reivindicación 1 y en la cual R₂ y R₃ forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈, con hidrógeno en presencia o ausencia de un catalizador adecuado mediante un método conocido *per se*.

6.- Un proceso para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual R1 es un grupo metilo (-CH₃), un residuo alquilo C₂ - C₆, un grupo formilo (-CHO); un residuo acetilo (-COCH₃), -CO - alquilo C₂ - 6, CO - cicloalquilo C₃ - 8, -CO - arilo C₆ - 18 o -CO - residuo aralquilo C₇ - 24 cada uno de los cuales contiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, -SH, -NH₂, alquilo -NHC₁ - 6, -N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo -NHC₆ - 14, -N(arilo C₆ - 14)₂, -N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆

- 14), - NHCOR₂, - NO₂, - CN, - (CO)R₃, - (CS)R₄, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - O - (CO)R₅, - S - alquilo C₁ - 6, - S - arilo C₆ - 14, - SOR₆, y - SOR₇, en el cual R₂ a R₇ equivale cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, - S - residuo arilo C₆ - 14;

un -COO - residuo alquilo C₁ - 6 que tiene en forma optativa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de - OH, - SH, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - NHCOR₈, - NO₂, - CN, - (CO)R₉, - (CS)R₁₀, - F, - Cl, - Br, - I, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - O - (CO)R₁₁, - S - alquilo C₁ - 6, - S - arilo C₆ - 14, - SOR₁₂, y - SOR₁₃, en el cual R₈ a R₁₃ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, - S - residuo arilo C₆ - 14;

un residuo -CONR₁₄R₁₅ en el cual R₁₄ y R₁₅ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno, alquilo - C₁ - 6, - O - alquilo C₁ - 6, - O - arilo C₆ - 14, - NH₂, alquilo - NHC₁ - 6, - N(alquilo C₁ - 6)₂, arilo - NHC₆ - 14, - N(arilo C₆ - 14)₂, - N(alquilo C₁ - 6)(arilo C₆ - 14), - S - alquilo C₁ - 6, S - residuo arilo C₆ - 14 y en el cual R₂ y R₃ o bien forman parte del enlace doble C₁₇=C₁₈ o bien son cada uno un átomo de hidrógeno, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R₁ es un átomo de hidrógeno o un contracción seleccionado del grupo que consiste de un álcali o ion de metal alcalinotérreo tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, NR₁₆R₁₇R₁₈R₁₉(+) en el cual R₁₆ a R₁₉ equivalen cada uno en forma independiente a un átomo de hidrógeno o a un residuo alquilo C₁ - C₆, con un adecuado reactivo alquilante o acilante en presencia o ausencia de una

base mediante un método conocido *per se*.

7.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o 2 para utilizar como medicamento.

8.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para utilizar como agente anticancerígeno.

9.- Un medicamento para utilizar en el tratamiento de una enfermedad en humanos o animales, que contenga por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual.

10.- Un medicamento para utilizar en el tratamiento de un cáncer en humanos o animales que contenga por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual.

11.- El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en humanos o animales.

12.- El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

13.- Un proceso para la fabricación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizada por el procesamiento de uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de manera optativa junto con portadores, diluyentes y/o excipientes fisiológicamente aceptables de uso habitual, para lograr una forma farmacéutica aceptable.

14.- Un método para tratar un tumor administrando una dosis efectiva de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 o según la reivindicación 2 a un paciente humano

62

*

o animal que la necesite.

15.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula I según la reivindicación 1 obtenible mediante el proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.

RESUMEN

Esta invención se relaciona con los nuevos compuestos de xantona, su preparación y uso como medicamento. Para ser más específicos, la presente invención apunta al aislamiento del nuevo producto natural de xantona, sootepenseone, extraído de *Dasymaschalon sootepense Craib*,
5 *Annonaceae*, su identificación y derivación, y el uso de sootepenseone y sus derivados como agentes anticancerígenos.

66
65

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Prof. Vichai REUTRAKUL

Dirección y Domicilio: Department of Chemistry Faculty of
Science Mahidol University, Rama 6 Road, BANGKOK
10400, Thailandia.

Nacionalidad: TAILANDES

2. Nombre del inventor:

Thaiwatchai SANTISUK

Dirección y Domicilio: The Herbarium, Royal Forest
Department, BANGKOK 10400, THAILANDIA.

Nacionalidad: TAILANDES

3. Nombre del inventor:

Dr. Gerhard NOESSNER

Dirección y Domicilio: Odenwaldring 7, 63069 OFFENBACH
a.M., ALEMANIA.

Nacionalidad: ALEMAN

4. Nombre del inventor:

Dr. Juergen SCHMIDT

Dirección y Domicilio: Am Roggersberg 20, 88690 UHLDINGEN
MUEHLHOFEN, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

5. Nombre del inventor:

Dr. Bernd NICKEL

Dirección y Domicilio: Alleestrasse 35, 64367 MUEHLTAL,
ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

6. Nombre del inventor:

Dr. Thomas KLENNER

Dirección y Domicilio: Im Kannengiesser 4, 55218
INGELHEIM, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

7. Nombre del inventor:

Dr. Sebastian HOSE

Dirección y Domicilio: Ernst-Reuter-Strasse 12, 97080
WERZBURG, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

ANEXO 1

1. Nombre del inventor:

Prof. Vichai REUTRAKUL

Dirección y Domicilio: Department of Chemistry Faculty of
Science Mahidol University, Rama 6 Road, BANGKOK
10400, Thailandia.

Nacionalidad: TAILANDES

2. Nombre del inventor:

Thaiwatchai SANTISUK

Dirección y Domicilio: The Herbarium, Royal Forest
Department, BANGKOK 10400, THAILANDIA.

Nacionalidad: TAILANDES

3. Nombre del inventor:

Dr. Gerhard NOESSNER

Dirección y Domicilio: Odenwaldring 7, 63069 OFFENBACH
a.M., ALEMANIA.

Nacionalidad: ALEMAN

4. Nombre del inventor:

Dr. Juergen SCHMIDT

Dirección y Domicilio: Am Roggersberg 20, 88690 UHLDINGEN
MUEHLHOFEN, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

5. Nombre del inventor:

Dr. Bernd NICKEL

Dirección y Domicilio: Alleestrasse 35, 64367 MUEHLTAL,
ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

6. Nombre del inventor:

Dr. Thomas KLENNER

Dirección y Domicilio: I m Kannengiesser 4, 55218
INGELHEIM, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

7. Nombre del inventor:

Dr. Sebastian HOSE

Dirección y Domicilio: Ernst-Reuter-Strasse 12, 97080
WERZBURG, ALEMANIA

Nacionalidad: ALEMAN

95/03 24

4350

25
67

PATENTS

CESION PODER

El (los) suscrito (s) Dr. Gerhard Noessner,
Dr. Bernd Nickel, Dr. Thomas Klenner

En consideración al pago de la suma de _____

(\$10.-), que he (mos) recibido, por el presente
Documento cedo (cedemos) a _____

ASTA MEDICA AG

Una compañía constituida de conformidad con las leyes de
Alemania

Con oficinas en An der Pikardie 10,
01277 Dresden, Alemania

Los derechos y títulos sobre la invención denominada
"Nuevos compuestos de xantona, su
preparación y uso como medicamento"

El CESIONARIO firma también el presente y declara que
acepta dicha cesión y que confiere poder especial pero
Amplio y suficiente cuanto en derecho se requiere a:

Ximena Castellanos A. y/o

Margarita Castellanos A.

Domiciliados (as) en Carrera 9 No. 93-09,
Bogotá, Colombia

Para que conjunta o separadamente gestionen ante las
competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de
Colombia la obtención del correspondiente certificado de
patente para dicha invención.

Los apoderados mencionados podrán realizar todos los
actos necesarios o convenientes para los fines indicados y
por este fin autorizamos a dichos apoderados para que
nos representen ante cualesquiera autoridades o personas
ordenes administrativo, contencioso-administrativo y
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y
gestiones: a) obtención de patentes de invención, diseños
industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción
de su traspaso y cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de
dichos derechos; b) obtención de Registros Sanitarios; c)
acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas
cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos que
promovamos o se nos promuevan pudiendo en todos los
casos y gestiones arriba determinadas sustituir este mandato,
desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 19 de Mayo de 2000

Frankfurt am Main

G. Noessner
Dr. Gerhard Noessner

B. Nickel
Dr. Bernd Nickel

Inventors

T. Klenner
Dr. Thomas Klenner

ASTA Medica AG

ppa. Leonhard
Kromp

Assignee

ASSIGNMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned Dr. Gerhard Noessner
Dr. Bernd Nickel, Dr. Thomas Klenner

In consideration of the sum of _____

(), the receipt of which is hereby acknowledged,
by these presents do sell, assign and transfer unto
ASTA Medica AG

A corporation organized under the laws of _____
Germany

Having a place of business at ASTA Medica AG
An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, Germany

All rights and title to the invention related to
Novel xanthone compounds, their preparation and use
as medicament

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that
accepts the aforesaid assignment and that grants
special power of attorney, full and sufficient as required
by law, to Ximena Castellanos A. and/or
Margarita Castellanos A.

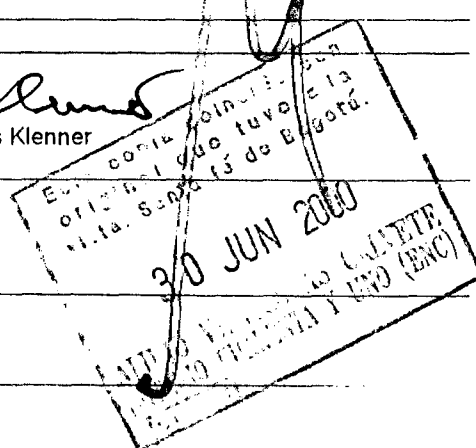
Domiciled in Carrera 9 No. 93-09, Bogota - Colombia

To represent the company, jointly or separately, before the
competent National Offices and Authorities of Colombia to
apply for and obtain the corresponding letters Patent for
said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps
that might be convenient or necessary for the purpose
above stated, for which purpose we authorize said
attorneys to represent us before any authorities or persons,
specially those administrative, administrative contentious
and judicial, in all matters concerning the following: a)
obtainment of patents, utility models and industrial designs;
its extension, recordal of assignments, change of name or
domicilie, voluntary cancellation; and the registration of
licenses of use of the above rights; b) obtention of Sanitary
Registrations; c) actions of opposition, cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses; and in general the civil,
criminal and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by us or against us; and that in
all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out
of Court.

Given and signed this _____

In _____



26
62

Nummer 1433 der Urkundenrolle für 2000

Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften, gefertigt durch

1. Herrn Hans-Jürgen Kromp,
2. Herrn Norbert Leonhard
3. Herrn Dr. Gerhard Noessner,
4. Herr Dr. Bernd Nickel,
5. Herrn Dr. Thomas Klenner,

sämtlich geschäftsansässig: Weismüllerstraße 45,
60314 Frankfurt am Main,

- sämtlich von Person bekannt -,

werden hiermit beglaubigt. Die Frage des Notarvertreters nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregisterauszuges der **ASTA Medica Aktiengesellschaft** des Amtsgerichts Dresden, HRB 7131, vom 2.5.2000, dass die Herren Kromp und Leonhard als Prokuristen eingetragen und zur gemeinsamen Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Frankfurt am Main, den 19. Mai 2000.


Notarvertreter

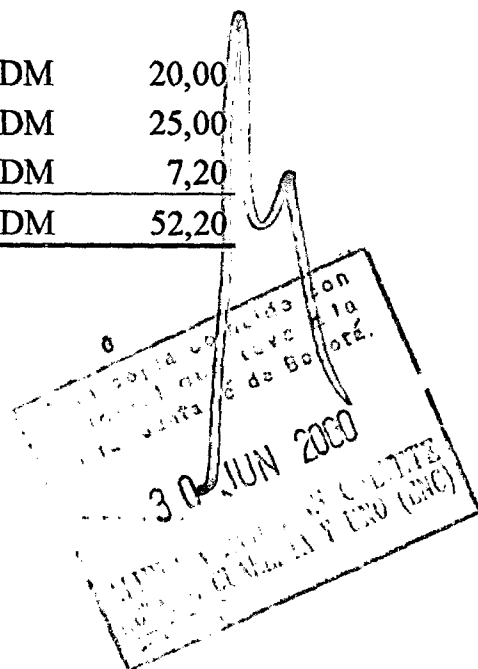
Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,60

5/20 Gebühr §§ 141, 32, 45/1 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16 % Mehrwertsteuer § 151a KostO
Summe

DM	20,00
DM	25,00
DM	7,20
DM	52,20


Notarvertreter



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
~~Notars~~ *Sein* *Glantz*
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

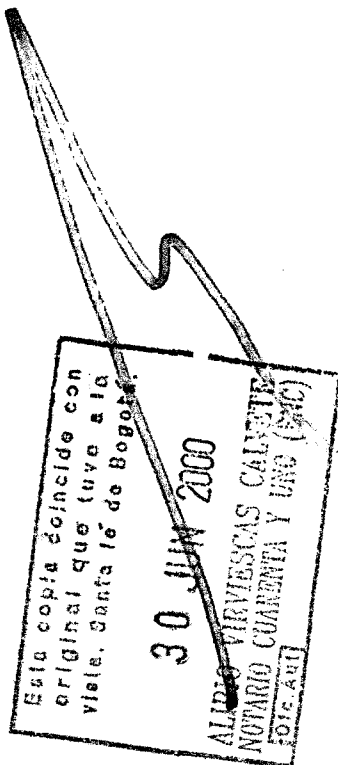
Frankfurt am Main, den 22. 5. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



[Signature]
Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

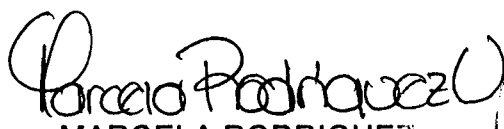
Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

FECHA: 25. Mai 2000	NUMERO: № - 0593
---------------------	------------------

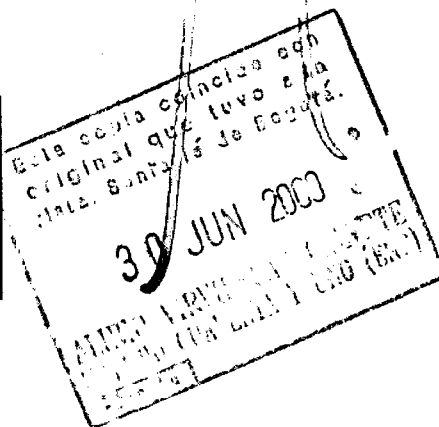
EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania,

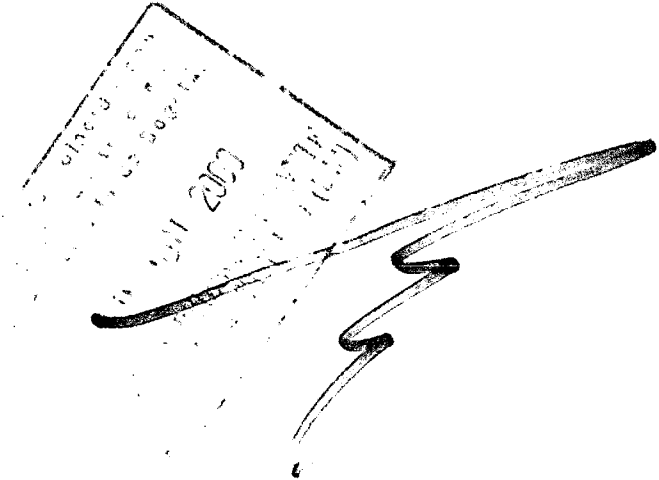
CERTIFICA

que el(la) señor(a) Schitz que autoriza el presente documento, ejercía en la fecha allí expresada las funciones de funcionario(a) de (la) (del) Tribunal Regional de Frankfurt/Raia y la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. No se asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

DERECHOS CANCELADOS EN US-DOLARES:	
IMPUESTO DE TIMBRE:	siete
FONDO ROTATORIO:	quince





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Frederick
17 JUN 73
Redington
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN 28 A 10:36

Madame
OFICE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

33 25 28
10
(caso 4750)

0296

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa ASTA Medica Aktiengesellschaft con sede en Dresden es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

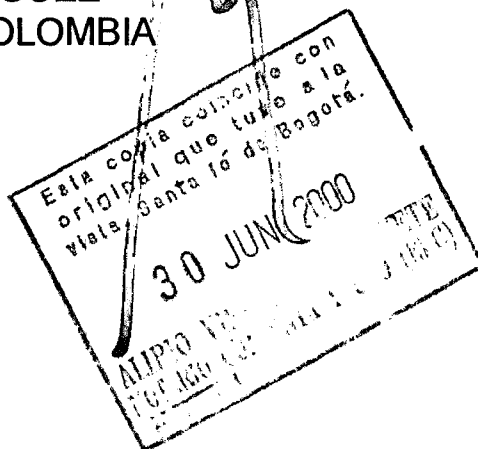
Que los señores Hans-Jürgen Kromp y Norbert Leonhard, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el representante legal del Notario, el señor Dr. Sven Hartung, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Mayo 25, 2000

Marcela Rodríguez
MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

120074

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPLERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN 28 A 10:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Esta copia es una
original que debe ser
vista. Santa Fe de Bogotá.

23 JUN 2000

ALIRIO VIVIANOS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (ENC)
FOTO AUT

24
71

Traducción oficial del alemán de las autenticaciones y legalizaciones de firmas del documento de CESION PODER mediante el cual ASTA Medica AG domiciliada en Dresden, Alemania, otorga poder a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro Notarial Número 1433 para el año 2000

Por medio de este documento autentico las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en mi presencia como propias por los Señores:

1. Hans-Jürgen Kromp,
2. Norbert Leonhard,
3. Dr. Gerhard Noessner,
4. Dr. Bernd Nickel,
5. Dr. Thomas Klenner,

todos ellos con domicilio comercial: Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt am Main, y conocidos personalmente por el suscrito Notario. La pregunta del Notario acerca de una participación previa en las situaciones descritas en el Artículo 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley Notarial fue contestada negativamente.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial de la compañía ASTA Medica AG (= ASTA Medica Aktiengesellschaft) HRB 7131 del Juzgado Municipal de Dresden fechado el 2.5.2000, certifico que los Señores Kromp y Leonhard en su calidad de Apoderados se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

Frankfurt am Main, 19 de Mayo del 2000

Dr. Klaus Hartmann, Notario en Frankfurt am Main

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----

22

Nota de gastos

Valordel negocio: DM 10.000,00

5/20 impuesto artículos 141,32,45/1 Disp. Impuestos	DM 20,00
Impuesto artículo 150 I Disposición de Impuestos	DM 25,00
16% I.V.A. artículo 151a Disposición de Impuestos	DM 7,20
Total:	DM 52,20

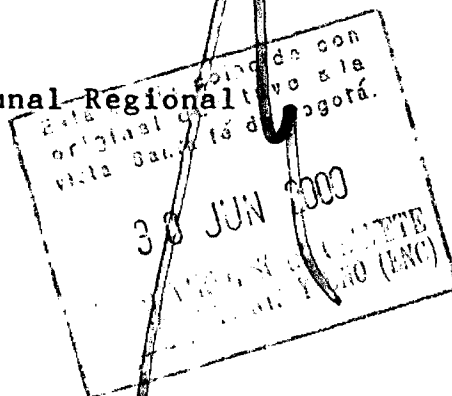
Dr. Klaus Hartmann, Notario (firma)

Por medio de este documento se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Klaus Hartmann en Frankfurt am Main y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 22.5.2000

Schlitz, Funcionario del Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 190073 y bajo el No. 190074 el día 28 de Junio del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjustia

30 JUN 2000
la coincide con
el tipo de la
Bogotá

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

088495

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DE

2000 JUN 30 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante [1]
- Nombre e identificación del Inventor [2]
- Título o nombre de la Invención [1]
- Descripción [32]
- Reivindicaciones [52]
- Resumen [6]
- Comprobante de Pago [9]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000/07/04

EXPEDIENTE 00-49358

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 4 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430.

2000/08/10

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1285
00 049.358
A61K 31/35 // 31/12

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Agosto 10 del 2000

EXAMINADOR TECNICO

202007

76

Folio 84

372.

2000/08/10

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1285
EXPEDIENTE 00 049.358
IPC A 61 K 31/35 // 31/12

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El proceso inventado mencionado en las reivindicaciones 4, 5, 6, no está definido, pues lo único que dice es que es "mediante un método conocido per se", y de este modo no se nombra ningún paso o etapa que lo haga nuevo ni las condiciones específicas en que deba hacerse. Hacer la aclaración necesaria.

Dice además que es un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto según la reivindicación 1 ...; lo cual no tiene sentido porque para obtener un compuesto debe partirse de otro y no de él mismo. Hacer la aclaración necesaria.

El proceso mencionado en la reivindicación 13 no está definido mediante sus nuevos pasos o etapas ni las condiciones específicas en que debe realizarse cada uno. Hacer las precisiones necesarias.

2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 10 del 2000
--	------------------------------------	---

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

27
430
2000/08/17

EXPEDIENTE 00-49358

AUTO 2292

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA