

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
5 de octubre de 2017 (05.10.2017)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2017/168024 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 235/56 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 275/34 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2017/070179

(22) Fecha de presentación internacional:
28 de marzo de 2017 (28.03.2017)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 201630362 29 de marzo de 2016 (29.03.2016) ES

(71) Solicitante: **CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES];
C/ Serrano, 117, 28006 Madrid (ES).

(72) Inventores: **GONZÁLEZ MUÑIZ, Rosario**; INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). **MIGUEL CASTRO, Marta**; INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN (CIAL), C/ Nicolás Cabrera, 9, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid (ES). **PÉREZ DE VEGA, M^a Jesús**; INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). **BALSERA PAREDES, Beatriz**; INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). **MORENO FERNÁNDEZ, Silvia**; INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE

LA ALIMENTACIÓN (CIAL), C/ Nicolás Cabrera, 9, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, 28010 Madrid (ES).

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

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

Publicada:

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

(54) Title: COMPOUNDS WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY AND USES THEREOF

(54) Título : COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y SUS USOS

(57) Abstract: The invention relates to polyphenol compounds derived from amide and urea and to the use thereof as antioxidants, as well as to pharmaceutical, cosmetic and food compositions, inter alia, comprising same.

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos polifenólicos derivados de amida y urea y su uso como antioxidantes, además de composiciones farmacéuticas, cosméticas y alimentarias, entre otras, que los comprenden.



WO 2017/168024 A1

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y SUS USOS

DESCRIPCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a unos compuestos polifenólicos derivados de amidas y ureas y su uso como antioxidantes, además de las composiciones farmacéuticas, cosméticas y alimentarias, entre otras, que los comprenden.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

Los antioxidantes tienen una gran variedad de aplicaciones en la industria. En alimentación y cosmética se utilizan como aditivos y conservantes, para mantener la calidad de los productos y ampliar su vida útil. Puesto que los antioxidantes son sustancias químicas que protegen a las células, al neutralizar los daños producidos por los radicales libres, también se utilizan en cosmética para retardar el envejecimiento de la piel. Se agregan a combustibles, lubricantes y polímeros para prevenir su oxidación. Se conoce también que los daños celulares causados por radicales libres y especies reactivas de oxígeno están detrás de una gran variedad de enfermedades, incluyendo diferentes problemas cardiovasculares, procesos neurodegenerativos y cáncer. Existen numerosas evidencias experimentales de que los antioxidantes ejercen efectos beneficiosos sobre estas patologías (Wahlqvist, ML, *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (2):171-176).

Los polifenoles naturales provienen del metabolismo secundario de las plantas y químicamente tienen al menos un anillo aromático al que están unidos uno o más grupos hidroxilo. Se clasifican en flavonoideos, (flavonoles, flavonas, isoflavonas, antocianos, proantocianidinas, flavanonas, etc.) no flavonoideos (ácidos fenólicos). Otros compuestos de naturaleza polifenólica son estilbenos, taninos, ligninas y lignanos. En los últimos años los polifenoles naturales han cobrado gran interés por sus propiedades beneficiosas para la salud, sobre todo como agentes antioxidantes. (Scalbert, A. et al, *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl):215S–7S.)

Debido a la gran variedad de aplicaciones posibles, es necesario encontrar nuevos compuestos que posean alta capacidad antioxidante y que su potencia como antioxidante sea comparable o superior a la de otros compuestos descritos

35

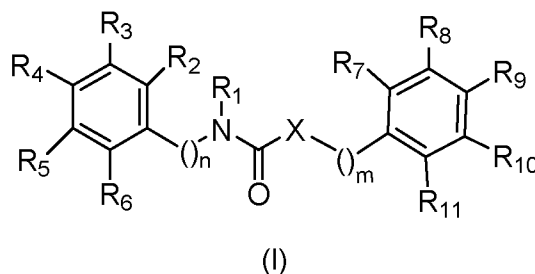
anteriormente, como por ejemplo el hidroxitirosol, que es un componente del aceite de oliva, considerado uno de los antioxidantes más potentes conocidos, o el resveratrol presente en las uvas y el vino, también con alta capacidad antioxidante.

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una familia de compuestos que poseen alta capacidad antioxidante. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden resultar útiles para la industria de la alimentación y cosmética como aditivos y conservantes, para mantener la calidad de los productos y ampliar su vida útil, también en la industria química en composiciones como combustibles, lubricantes o polímeros para prevenir su oxidación. Además, como los antioxidantes son sustancias químicas que protegen a las células, al neutralizar los daños producidos por los radicales libres, los compuestos de la invención son también útiles en la industria cosmética para retardar el envejecimiento de la piel, y en la industria farmacéutica, ya que los daños celulares causados por radicales libres y especies reactivas de oxígeno están detrás de una gran variedad de enfermedades, incluyendo diferentes problemas cardiovasculares (hipertensión), síndrome metabólico (obesidad, diabetes), inflamación, procesos neurodegenerativos y cáncer.

20

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso como antioxidante de un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de sus sales:



25

donde:

X representa CH₂ o NR₁₂;

R₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;

R₂ a R₁₁ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH, -Oalquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄);

30

n y m son cada uno, de manera independiente 0 ó 1;

con la condición de que al menos un radical R₂ a R₁₁ es un grupo -OH.

Según la presente memoria, cualquiera de los compuestos definidos anteriormente, es decir, aquellos compuestos que responden a la fórmula general (I), pueden ser igualmente referidos en esta memoria como “compuesto o compuestos de la invención”.

5

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal, no ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquinilo, alquenilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro o mercapto. Preferiblemente el grupo alquilo es metilo.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 5 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenilo, bencilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se pueden seleccionar de entre alquilo, alcoxilo o hidroxilo. Más preferiblemente el grupo arilo es un grupo fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH.

En una realización preferida, R_2 a R_{11} representan de manera independientemente hidrógeno, –OH o –Oalquilo (C_1 - C_4), más preferiblemente R_2 a R_{11} representan de manera independientemente hidrógeno, –OH o –OCH₃.

25

En otra realización preferida, al menos un radical R_2 a R_6 es un grupo –OH y al menos un radical R_7 a R_{11} es un grupo –OH, preferiblemente al menos un radical R_2 a R_6 es un grupo –OH y al menos dos radical R_7 a R_{11} es un grupo –OH.

30 En otra realización preferida, R_6 y R_{11} son hidrógeno.

En otra realización preferida, R_1 es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH, preferiblemente el grupo arilo es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH.

35 En otra realización preferida, n es 0 y/o m es 0.

En otra realización preferida, X es CH₂ y en otra realización preferida X es NR₁₂, preferiblemente R₁₂ es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH, más preferiblemente R₁₂ es hidrógeno.

- 5 Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:
- N*-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(2,5-dihidroxifenil)acetamida,
2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
- 10 *N*-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',4'-dihidroxifenil)acetamida,
2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(3,4-dihidroxifenil)acetamida,
2-(3',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N,N*-bis(4-hidroxifenil)acetamida,
- 15 *N*-(2',5'-dihidroxibencil)-2-(2'',5'')-dihidroxifenil)-*N*-(4-Hidroxifenil)acetamida,
N-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(2',5'-dihidroxifenil)urea,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(3',4'-dihidroxifenil)urea,
N-(3,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
- 20 *N,N'*-bis(4-Hidroxifenil)urea,
N,N'-bis(2,5-Dihidroxifenil)urea,
N,N-bis(4-Hidroxifenil)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea y
N-(2',5'-Dihidroxibencil)-*N'*-(2'',5'')-dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)urea.

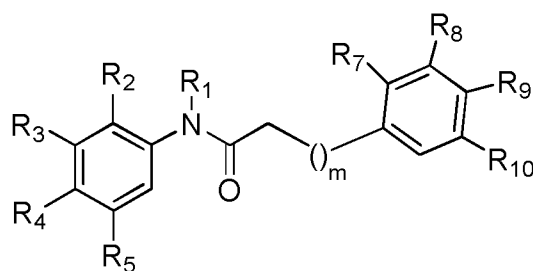
- Teniendo en cuenta la actividad antioxidante de los compuestos de la invención, en
- 25 una realización preferida, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente o cualquiera de sus sales, como conservantes o aditivos para la fabricación de composiciones en cualquier industria, como por ejemplo para la industria cosmética, farmacéutica, alimentaria o química. Estas composiciones pueden comprender los compuestos de fórmula (I) incorporados en sistemas de
- 30 liberación sostenida.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente como complemento alimenticio.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso cosmético de un compuesto de
- 35 fórmula general (I) descrito anteriormente contra el envejecimiento de la piel.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para la elaboración de un medicamento, más preferiblemente para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, seleccionadas de entre enfermedades cardiovasculares (como por ejemplo y sin limitarse a hipertensión), síndrome metabólico (como por ejemplo y sin limitarse a obesidad o diabetes), inflamación, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) o cualquiera de sus sales



(II)

donde:

R₁ representa hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;

R₂ a R₅ y R₇ a R₁₀ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH, -Oalquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄);

m es 0 o 1, preferiblemente m es 0;

con la condición de que al menos tres radicales seleccionados de R₂ a R₅ y R₇ a

R₁₀ son un grupo -OH,

y con la condición de que los siguientes compuestos:

N-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,

N-(2,5-Dihidroxifenil)-3-(2',5'-dihidroxifenil)propanamida,

N-(3,4-Dihidroxifenil)-2-(3',4'-dihidroxifenil)acetamida,

N-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(3',4'-dihidroxifenil)propanamida, y

N-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(3',4'-dihidroxifenil)propanamida,

están excluidos.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula general (II), R₂ a R₅ y R₇ a

R₁₀ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH o -Oalquilo (C₁-C₄),

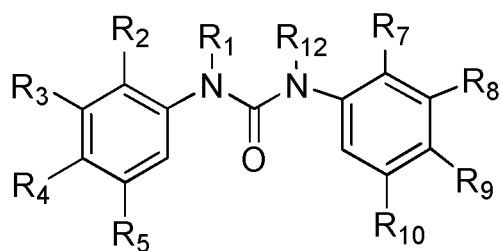
más preferiblemente R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, $-OH$ o $-OCH_3$.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula general (II), R_1 es
 5 hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo $-OH$, y más preferiblemente el grupo arilo es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo $-OH$.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (II) se seleccionan de entre:

- 10 *N*-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(2,5-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',4'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(3,4-dihidroxifenil)acetamida,
 15 2-(3',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N,N*-bis(4-hidroxifenil)acetamida y
N-(2',5'-dihidroxibencil)-2-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-Hidroxifenil)acetamida.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III) o
 20 cualquiera de sus sales



(III)

donde:

- R_1 y R_{12} representa hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;
 25 R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, $-OH$, ...
 $-O$ alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4);
 con la condición de que al menos tres radicales seleccionados de R_2 a R_5 y R_7 a R_{10}
 son un grupo $-OH$,
 y con la condición de que los siguientes compuestos:
 30 *N*-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
N,N'-bis(2,3-Dihidroxifenil)urea y

N,N'-bis(3,4-Dihidroxifenil)urea,
están excluidos.

5 En una realización preferida del compuesto de fórmula general (III), R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, $-OH$ o $-O$ alquilo (C_1-C_4), más preferiblemente R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, $-OH$ o $-OCH_3$.

10 En otra realización preferida del compuesto de fórmula general (III), R_1 y/o R_{12} es hidrógeno o arilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo $-OH$. En otra realización preferida, R_1 y R_{12} son hidrógeno. En otra realización más, R_1 es arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo $-OH$ y R_{12} es hidrógeno. Preferiblemente el grupo arilo es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo $-OH$.

15

En otra realización preferida el compuesto de fórmula general (III) se selecciona de entre:

N-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(2',5'-dihidroxifenil)urea,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
20 *N*-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(3',4'-dihidroxifenil)urea,
N-(3,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
N,N'-bis(2,5-Dihidroxifenil)urea,
N,N-bis(4-Hidroxifenil)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea y
N-(2',5'-Dihidroxibencil)-*N'*-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)urea.

25

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III) según se han descrito anteriormente.

30 La composición de la presente invención puede ser una composición farmacéutica, cosmética, química (por ejemplo composiciones poliméricas, cauchos, lubricantes o combustibles) o alimentaria.

35 En una realización particular la composición es una composición farmacéutica que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las disoluciones inyectables.

Los compuestos de la invención, de fórmula (II) o de fórmula (III), también se pueden incorporar en sistemas de liberación sostenida, preferiblemente farmacéuticos o cosméticos.

El término “liberación sostenida” se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo. Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida incluyen, sin sentido limitativo, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades, en particular sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Sistemas de vehiculización o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas fosfolípido tensioactivo y microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración oral, tópica o transdérmica, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos, parches oclusivos y los parches microeléctricos.

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

- 5 Las composiciones que contienen los compuestos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el
- 10 pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de vehiculización y/o los sistemas de liberación sostenida descritos
- 15 anteriormente, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) Int. J. Pharm. 242: 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K. et al. (2004) J. Cont. Release 97: 313-320]. Tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos
- 20 sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.
- 25 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser empleados solos o junto con otros fármacos o principios activos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos o principios activos pueden formar parte de la misma composición farmacéutica, o ser proporcionados como una composición farmacéutica separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento
- 30 diferente. Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

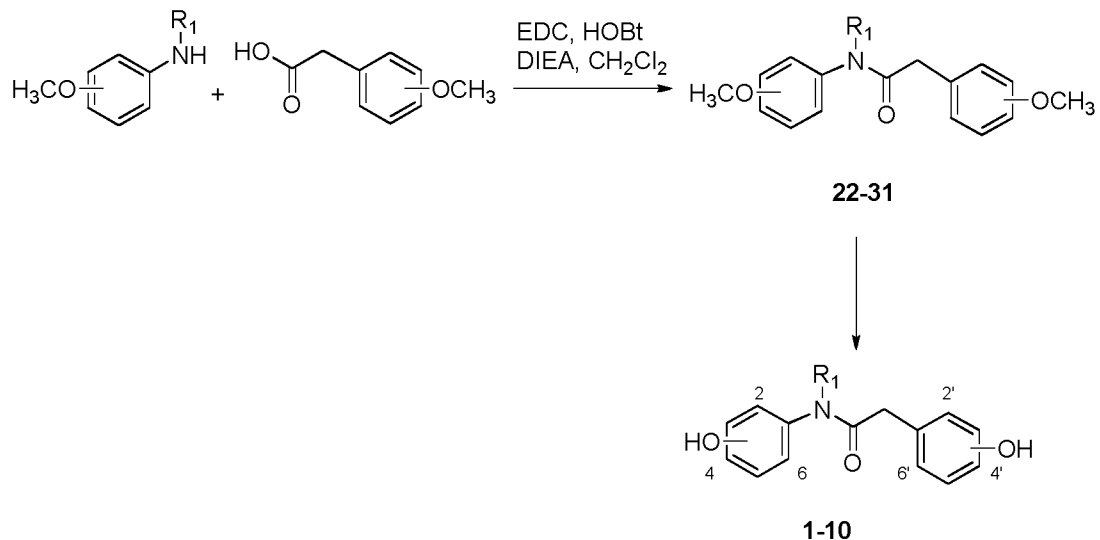
Para uso farmacéutico, alimentario o cosmético, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológica y farmacéuticamente, alimentariamente o cosméticamente aceptables.

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

EJEMPLOS

- A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los
15 inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Síntesis de los compuestos 1 a 10



Esquema 1

20

Los derivados de amida **22-31** se prepararon mediante reacción de la anilina convenientemente sustituida con el correspondiente ácido fenilacético en DCM, utilizando como agentes de acoplamiento clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC·HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), en presencia de *N,N*-

diisopropiletilamina (DIEA) como base (Esquema 1) y según el siguiente procedimiento:

Procedimiento General A. Preparación de amidas metoxiladas. A una disolución de la anilina o benzilamina convenientemente sustituida (1,52 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se le añade el correspondiente ácido fenilacético (1,52 mmol), HOBt (0,22 g, 1,68 mmoles), DIEA (0,198 g, 1,52 mmoles). La disolución se enfría en un baño de hielo, y se le añade EDC·HCl (0,35 g, 1,83 mmoles). Se mantiene el baño de hielo durante 2 horas y después se deja que alcance temperatura ambiente. Tras 12 horas de agitación a temperatura ambiente se realizan extracciones con ácido cítrico 10% y NaCO₃H 10%. La fase orgánica se lava con agua y disolución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo resultante se cristaliza de MeOH.

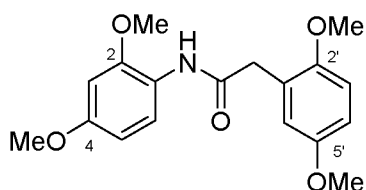
El tratamiento posterior con BBr₃ condujo a las correspondientes amidas hidroxiladas, compuestos **1** a **10** mediante el siguiente procedimiento:

Procedimiento General B. Desprotección de grupos metoxilo. A una disolución del correspondiente producto metoxi sustituido (1 equivalente) en CH₂Cl₂ seco, previamente enfriada a 0 °C, y bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente una disolución 1M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (2 equivalentes por heteroátomo). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta total desprotección de los grupos metoxilo (HPLC-MS). A continuación se añade H₂O y CH₂Cl₂ y el precipitado formado se separa por filtración y se lava con H₂O y CH₂Cl₂. Si no precipita, se añade AcOEt, se separan las fases y se seca sobre Na₂SO₄. Cuando la pureza no es lo suficientemente alta, se purifica en columna de cromatografía.

Los análisis de HPLC-MS para todos los compuestos se realizaron en un equipo Waters 2695, con una columna de fase reversa Sunfire C18 (4,6 × 50 mm, 3,5 µm) y conectado a un espectrómetro Waters Micromass ZQ. El flujo utilizado fue de 1 mL/min y como eluyentes se utilizaron mezclas de disolución al 0,1% de HCOOH en CH₃CN (A) y disolución al 0,1% de HCOOH en H₂O (B).

EJEMPLO 1

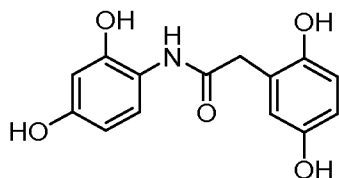
N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-(2',5'-dimetoxifenil)acetamida (22)



Procedimiento General A. Sólido cristalino gris. Rdto. 81%. (P.f.:103-105°C, MeOH).

HPLC (Sunfire): t_R = 8.93 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **^1H -RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.60 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 6.46 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz, 4'-H), 6.60 (d, 1H, J = 2.6 Hz, 6'-H), 6.81 (dd, 1H, J = 8.9, 3.0 Hz, 5-H), 6.87 (d, 1H, J = 3.0 Hz, 3-H), 6.93 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 6-H), 7.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 3'-H), 8.84 (s, 1H, NH) ppm. **^{13}C -RMN** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 38.3 (CH_2), 55.3 (OMe), 55.4 (OMe), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 98.7 (C-3), 104.0 (C-5), 111.7 (C-3'), 112.3 (C-4'), 116.9 (C-6'), 120.7 (C-6), 122.1 (C-1), 125.1 (C-1'), 150.4 (C), 151.1 (C), 153.0 (C), 156.3 (C), 168.4 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 332.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 354.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida (1)

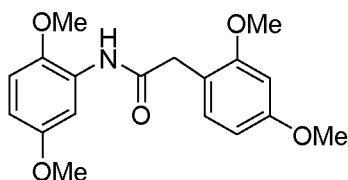


Procedimiento General B. Sólido rojizo. Rdto. 41%. Precipitado con Et_2O . (P.f.:178-

180°C). **HPLC**: t_R = 6.06 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **^1H -RMN** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.51 (s, 2H, CH_2), 6.15 (dd, 1H, J = 8.6, 2.5 Hz, 4'-H), 6.29 (d, 1H, J = 2.6 Hz, 6'-H), 6.48 (dd, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz, 5-H), 6.59 (d, 1H, J = 2.9 Hz, 3-H), 6.63 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 6-H), 7.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 3'-H), 8.67 (s, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, OH), 9.03 (s, 1H, OH), 9.08 (s, 1H, OH), 9.64 (s, 1H, OH) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 38.2 (CH_2), 102.9 (C-3), 105.6 (C-5), 114.2 (C-6'), 115.8 (C-4'), 117.2 (C-1), 118.3 (C-3'), 122.5 (C-1'), 122.8 (C-6), 147.7 (C), 148.7 (C), 149.8 (C), 154.5 (C), 169.5 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 276.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 2

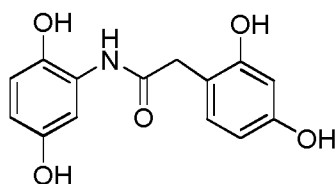
2-(2',4'-Dimetoxifenil)-N-(2,5-dimetoxifenil)acetamida (23)



Procedimiento General A. Sólido cristalino gris. Rdto. 77%. (P.f.:117-119°C, MeOH).

HPLC: t_R = 9.48 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **^1H -RMN** (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.58 (s, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 6H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 6.51 (dd, 1H, J = 8.3, 2.4 Hz, 4'-H), 6.57 (dd, 1H, J = 8.9, 3.0 Hz, 5-H), 6.60 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6'-H), 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 6-H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 3'-H), 7.78 (d, 1H, J = 3.0 Hz, 3-H), 8.81 (s, 1H, NH) ppm. **^{13}C -NMR:** (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 38.2 (CH₂), 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 55.6 (OMe), 56.3 (OMe), 98.4 (C-3), 104.8 (C-5), 106.6 (C-1), 107.3 (C-6'), 111.6 (C-4'), 115.8 (C-5'), 128.4 (C-1'), 131.3 (C-6), 142.4 (C), 153.0 (C), 157.6 (C), 159.8 (C), 169.4 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 332.4 (M+H)⁺, 354.5 (M+Na)⁺.

2-(2',4'-Dihidroxifenil)-N-(2,5-dihidroxifenil)acetamida (2)

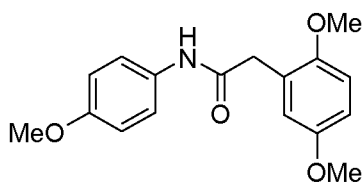


Procedimiento General B. Sólido rojizo. Rdto. 44%. Precipitado con Et₂O. (P.f.:77-79°C). **HPLC:** t_R = 2.50 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **^1H -RMN**

(300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.91 (s, 2H, CH₂), 6.19 (dd, 1H, J = 8.2, 2.3 Hz, 4'-H), 6.27 (dd, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz, 5-H), 6.33 (d, 1H, J = 2.3 Hz, 6'-H), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 6-H), 6.93 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 3'-H), 7.49, (d, 1H, J = 2.9 Hz, 3-H), 8.70 (s_a, 1H, OH), 8.78 (s, 1H, NH), 9.03 (s_a, 1H, OH), 9.19 (s_a, 1H, OH), 9.61 (s_a, 1H, OH) ppm. **^{13}C -NMR** (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 38.3 (CH₂), 102.9 (C-3), 106.4 (C-6'), 107.3 (C-5), 109.8 (C-1), 112.4 (C-4'), 115.4 (C-3'), 127.1 (C-1'), 131.4 (C-6), 138.8 (C), 149.8 (C), 156.0 (C), 157.5 (C), 170.0 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 276.4 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3

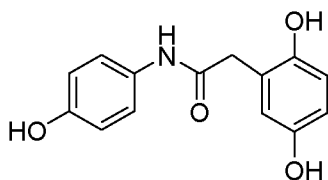
2-(2',5'-Dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (24)



Procedimiento General A. Sólido cristalino blanco. Rdto. 50%. (P.f.:145-146°C, MeOH). **HPLC:** t_R = 4.29 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **^1H -RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.70 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.85 (m, 3H, 3,4, 4'-H), 6.91 (m, 2H, 3-H,5-H), 7.37 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2-

H,6-H), 7.76 (s_a, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ: 40.2 (CH₂), 55.5 (OMe), 55.8 (OMe), 56.2 (OMe), 112.1 (C-2'), 113.6 (C-4'), 114.1 (C-3, C-5), 117.1 (C-6'), 121.6 (C-2, C-6), 124.2 (C-1'), 131.4 (C-1), 151.2 (C), 154.0 (C), 156.3 (C), 169.6 (CO) ppm. EM (ES⁺): *m/z* 302.28 (M+H)⁺.

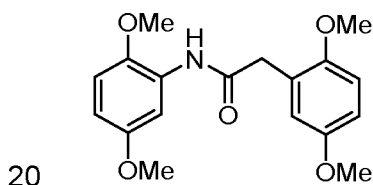
5 **2-(2',5'-Dihidroxifenil)-N-(4-hidroxifenil)acetamida (3)**



Procedimiento General B. Sólido blanco liofilizado. Purificado en columna, AcOEt-Hex (1:2 a 3:1). Rdto. 79%. (P.f.:185-187°C^d). HPLC: t_R = 2.17 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.46 (s, 2H, CH₂), 6.45 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 4'-H), 6.58 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, 6'-H), 6.59 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 3'-H), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3-H,5-H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 2-H,6-H), 8.63 (s_a, 1H, OH), 8.84 (s_a, 1H, OH), 9.16 (s_a, 1H, NH), 9.80 (s, 1H, OH) ppm. ¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 38.0 (CH₂), 113.9 (C-4'), 115.0 (C-3, C-5), 115.6 (C-3'), 117.1 (C-6'), 120.9 (C-2, C-6), 123.2 (C-1'), 130.9 (C-1), 147.7 (C), 149.7 (C), 153.24 (C), 169.0 (CO) ppm. EM (ES⁺): *m/z* 260.33 (M+H)⁺.

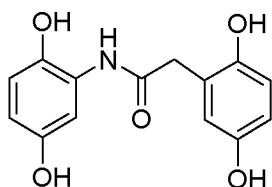
EJEMPLO 4

N-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(2',5'-dimetoxifenil)acetamida (25)



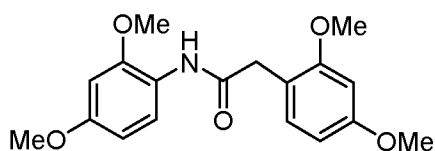
Procedimiento General A. Sólido cristalino blanco. Rdto. 65%. (P.f.:109-111°C, MeOH). HPLC: t_R = 4.82 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.74 (s, 2H, CH₂), 3.79 (s, 6H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 6.55 (dd, 1H, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 4-H), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, 3'-H), 6.88 (M, 3H, 3,4',6'-H), 8.15 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, 6-H), 8.55 (s_a, 1H, NH) ppm. ¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ: 40.8 (CH₂), 55.9 (OMe), 56.9 (OMe), 56.5 (OMe), 105.8 (C-6), 108.4 (C-3), 111.0 (C-4), 111.5 (C-3'), 113.6 (C-4'), 117.0 (C-6'), 124.4 (C-1'), 128.9 (C-1), 142.1 (C), 151.1 (C), 153.9 (C), 154.0 (C), 169.3 (CO) ppm. EM (ES⁺): *m/z* 332.35 (M+H)⁺.

N-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida (4)



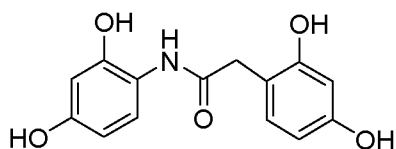
Procedimiento General B. Sólido liofilizado rosáceo. Purificado en columna, AcOEt-Hex (1:1 a 4:1). Rdto. 79%. (P.f.:204-207°C^d). **HPLC**: t_R = 2.24 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.53 (s, 2H, CH₂), 6.28 (dd, 1H, J = 8.6, 2.9 Hz, 4-H), 6.49 (dd, 1H, J = 8.6, 2.9 Hz, 4'-H), 6.60 (m, 2H, 3'-H,6'-H), 8.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 3-H), 7.48 (d, 1H, J = 2.9 Hz, 6-H), 8.71 (s, 1H, OH), 8.73 (s, 1H, OH), 8.95 (s, 1H, NH), 0.03 (s, 1H, OH), 9.07 (s_a, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 39.8 (CH₂), 107.6 (C-6), 110.0 (C-3), 114.4 (C-4), 115.5 (C-4'), 115.7 (C-3'), 117.2 (C-6'), 122.5 (C-1'), 127.0 (C-1), 138.3 (C), 147.6 (C), 149.8 (C), 149.8 (C), 169.5 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 276.27 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5

N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-(2',4'-dimetoxifenil)acetamida (26)

15

Procedimiento General A. Sólido cristalino pardo. Crudo purificado en columna de cromatografía, EtOAc-Hex (1:3 a 2:1). Rdto. 74%. (P.f.:125-126°C, MeOH). **HPLC**: t_R = 4.70 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 6H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 6.35-6.56 (m, 4H, 3-,5-,3',5'-H), 7.24 (d, 1H, J = 7.9 Hz, 6'-H), 8.11 (s_a, 1H, NH), 8.22 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 6-H) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ : 39.6 (CH₂), 55.5 (OMe), 55.5 (OMe), 55.6 (OMe), 55.8 (OMe), 98.7 (C-3), 98.8 (C-3'), 103.8 (C-5'), 104.7 (C-5), 116.2 (C-6), 120.4 (C-6'), 121.8 (C-1'), 131.7 (C-1), 149.2 (C), 156.1 (C), 158.0 (C), 160.5 (C), 169.5 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 331.93 (M+H)⁺.

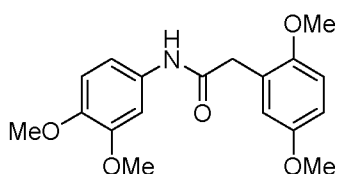
N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',4'-dihidroxifenil)acetamida (5)

25

Procedimiento General B. Sólido blanco liofilizado. Purificado en columna, AcOEt-Hex (1:1 a 4:1). Rdto. 94%. (P.f.:75-78 °C^d, MeOH). **HPLC**: t_R = 2.24 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.43 (s, 2H, CH₂), 6.13 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6, 4'-H), 6.16 (dd, 1H, J = 8.1, 2.4, 4-H), 6.25 (d, 1H, J = 2.6 Hz, 6'-H), 6.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 6-H), 6.90 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 3'-H), 7.48 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 3-H), 8.84 (s_a, 1H, NH), 9.12 (s_a, 2H, OH), 9.51 (s_a, 2H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 37.8 (CH₂), 102.6 (C-3'), 102.9 (C-3), 105.7 (C-5), 106.4 (C-5'), 112.7 (C-6), 118.5 (C6'), 122.2 (C-1'), 131.3 (C-1), 148.4 (C), 154.4 (C), 156.1 (C), 157.4 (C), 170.0 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 276.34 (M+H)⁺.

10

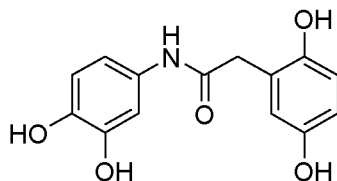
EJEMPLO 6

2-(2',5'-Dimetoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)acetamida (27)

15

Procedimiento General A. Sólido cristalino blanco. Rdto. 73.5%. (P.f.:140-142°C, MeOH). **HPLC** (Sunfire): t_R = 4.09 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.71 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 6.70-7.34 (m, 6H, Ar-H), 7.71 (s_a, 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ : 40.3 (CH₂), 55.8 (OMe), 56.0 (OMe), 56.2 (OMe), 105.0 (C-2), 111.4 (C-5), 111.6 (C-3'), 112.1 (C-4'), 113.6 (C-6), 117.2 (C6'), 124.5 (C-1'), 132.0 (C-1), 145.8 (C), 149.1(C), 151.2 (C), 154.1 (C), 169.2 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 332.28 (M+H)⁺.

20

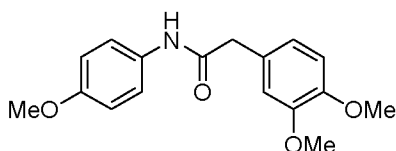
2-(2',5'-Dihidroxifenil)-N-(3,4-dihidroxifenil)acetamida (6)

25

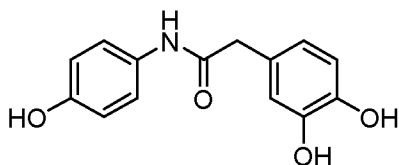
Procedimiento General B. Columna, gradiente de 50 a 65% de AcOEt en hexano. Sólido rosáceo liofilizado. Rdto. 56%. (P.f.: 180°C^d). **HPLC**: t_R = 4.02 min (gradiente de 2 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.34 (s, 2H, CH₂), 6.45 (dd, 1H, J = 8.5, 2.9, 5'-H), 6.57 (d, 1H, J = 2.9, 6'-H), 6.59 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 5-H),

6.62 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 4'-H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 6-H), 7.14 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, 2-H), 8.57 (s, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, OH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, OH), 9.69 (s, 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 38.2 (CH_2), 107.9 (C-2), 110.4 (C-6), 113.9 (C-4'), 115.2 (C-5), 115.6 (C-3'), 117.1 (C6'), 123.2 (C-1'), 131.3 (C-1), 141.2 (C), 144.9 (C), 147.7 (C), 149.7 (C), 169.0 (CO) ppm. EM (ES^+): m/z 276.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 7

2-(3',4'-Dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (28)

Procedimiento General A. Sólido cristalino blanco. Rdto. 81%. (P.f.:143-146°C, MeOH). HPLC (Sunfire): $t_R = 3.90$ min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 6.28 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 3-H, 5-H), 6.83-6.90 (m, 3H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.04 (s_a , 1H, NH), 7.31 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 2-H, 6-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ : 44.3 (CH_2), 55.5 (OMe), 56.0 (OMe), 111.8 (C-2'), 112.7 (C-5'), 114.2 (C-3, C-5), 121.8 (C-2, C-6, C6'), 127.2 (C-1'), 130.9 (C-1), 148.6 (C), 149.5 (C), 156.6 (C), 169.4 (CO) ppm. EM (ES^+): m/z 302.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

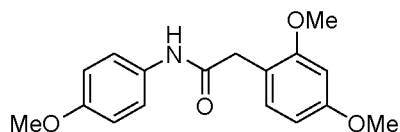
2-(3',4'-Dihidroxifenil)-N-(4-hidroxifenil)acetamida (7)

20

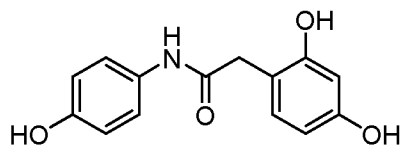
Procedimiento General B. Columna, gradiente de 50 a 75% de AcOEt en hexano. Sólido blanco. Rdto. 75%. (P.f.:192-194°C). HPLC: $t_R = 2.09$ min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.36 (s, 2H, CH_2), 6.54 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.1$, 6'-H), 6.64 (d, 1H, $J = 8.0$, 3'-H), 6.66 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 3-H, 5-H), 6.72 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, 2'-H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, 2-H, 6-H), 8.70 (s, 1H, OH), 8.81 (s_a , 1H, OH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.76 (s_a , 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 43.0 (CH_2), 115.3 (C-3, C-5), 115.6 (C-2'), 116.6 (C-5'), 120.0 (C-6'), 121.1 (C-2, C-6), 127.3 (C-1'), 131.3 (C-1), 144.2 (C), 145.3 (C), 153.5 (C), 169.2 (CO) ppm. EM (ES^+): m/z 260.33 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

EJEMPLO 8

2-(2',4'-Dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (29)

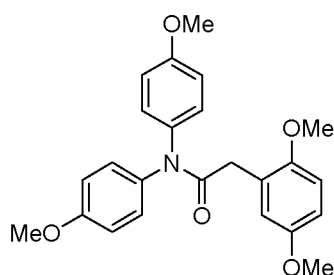
- 5 Procedimiento General A. Sólido cristalino blanco. Rdto. 76%. (P.f.:126-128°C, MeOH). **HPLC** (Sunfire): t_R = 4.35 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 6.51 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 6.80 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 3-H, 5-H), 7.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 3'-H), 7.32 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2-H, 6-H), 7.43 (s_a, 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ : 39.2 (CH₂), 55.5 (OMe), 55.6 (OMe), 55.7 (OMe), 99.1 (C-3'), 105.2 (C-5'), 114.1 (C-3, C-5), 115.9 (C-1'), 121.6 (C-2, C-6), 131.4 (C-1), 131.8 (C-6'), 156.3 (C), 158.2 (C), 160.7 (C), 169.7 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 302.35 (M+H)⁺.
- 10 **2-(2',4'-Dihidroxifenil)-N-(4-hidroxifenil)acetamida (8)**



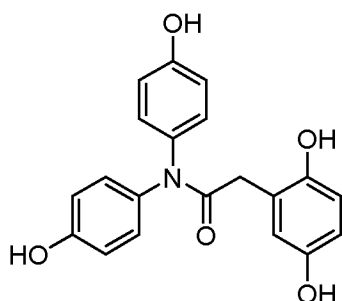
- 15 Procedimiento General B. Columna, gradiente de 25 a 65% de AcOEt en hexano. Sólido blanco. Rdto. 80%. Precipitado con Et₂O. (P.f.:186-189°C). **HPLC**: t_R = 2.43 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.45 (s, 2H, CH₂), 6.17 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4, 5'-H), 6.27 (d, 1H, J = 2.4, 3'-H), 6.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 3-H, 5-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 6'-H), 7.36 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 2-H, 6-H), 9.07 (s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, OH), 9.39 (s_a, 1H, OH), 9.69 (s_a, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, DMSO-d₆) δ : 37.4 (CH₂), 102.5 (C-3), 106.1 (C-5'), 113.1 (C-1'), 115.0 (C-3, C-5), 120.9 (C-2, C-6), 131.0 (C-1), 131.1 (C-6'), 153.2 (C), 156.1 (C), 157.1 (C), 169.6 (CO) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 260.33 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLO 9

2-(2',5'-Dimetoxifenil)-N,N-bis(4-metoxifenil)acetamida (30)



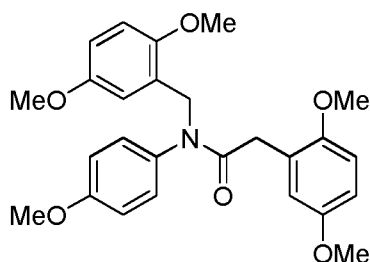
Procedimiento General A. Sirupe transparente. Rdto. 28%. **HPLC** (Sunfire): t_R = 7.62 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.42 (s, 2H, CH_2), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 6H, OMe), 6.72-7.30 (m, 11H, Ar-H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** : (75 MHz, CDCl_3) δ : 37.0 (CH_2), 55.6 (OMe), 55.7 (OMe), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 11.3 (C-2'), 112.7 (C-4'), 114.2 (C-3, C-5), 114.8 (C3'', C5''), 116.8 (C-6'), 125.7 (C1'), 127.4 (C-2, C-6), 129.8 (C2'', C6''), 136.4 (C-1', C1''), 151.7 (C), 153.6 (C), 157.5 (C), 158.9 (C), 171.7 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 408.39 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. **2-(2',5'-Dihidroxifenil)-N,N-bis(4-hidroxifenil)acetamida (9)**



Procedimiento General B. Columna, gradiente de 35 a 65% de AcOEt en hexano. Sólido blanco liofilizado. Rdto. 72%. Precipitado con Et_2O . (P.f.: 124-126°C). **HPLC**: t_R = 4.57 min (gradiente de 2 a 95% de A en B en 5min). **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.26 (s, 2H, CH_2), 6.34 (dd, 1H, J = 8.5, 2.9, 4'-H), 6.27 (d, 1H, J = 2.9, 6'-H), 6.43 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3'-H), 6.62 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 3-H, 5-H), 6.68 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.98 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.10 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2-H, 6-H), 8.51 (s, 1H, OH), 8.57 (s, 1H, OH), 9.33 (s_a , 1H, OH), 9.57 (s_a , 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** : (75 MHz, DMSO-d_6) δ : 35.7 (CH_2), 113.6 (C-3'', C-5''), 115.2 (C-4'), 115.3 (C-3, C-5), 115.9 (C-3', C-6'), 117.2 (C-2'', C-6''), 123.4 (C-2, C-6), 127.8 (C-1'), 129.4 (C-1''), 134.9 (C-1), 147.6 (C), 149.5 (C), 155.4 (C), 156.6 (C), 170.9 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 352.29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 10

N-(2',5'-Dimethoxybencil)-2-(2'',5''-dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (31)

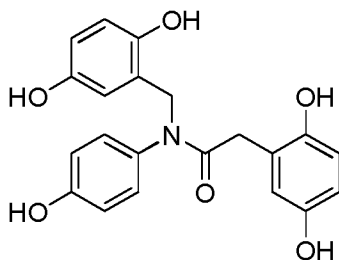


Procedimiento General A. Columna, gradiente de 15 a 25% de AcOEt en hexano. Cristalización de MeOH. Sólido cristalino blanco. Rdto. 74%. (P.f.:127-129°C, MeOH).

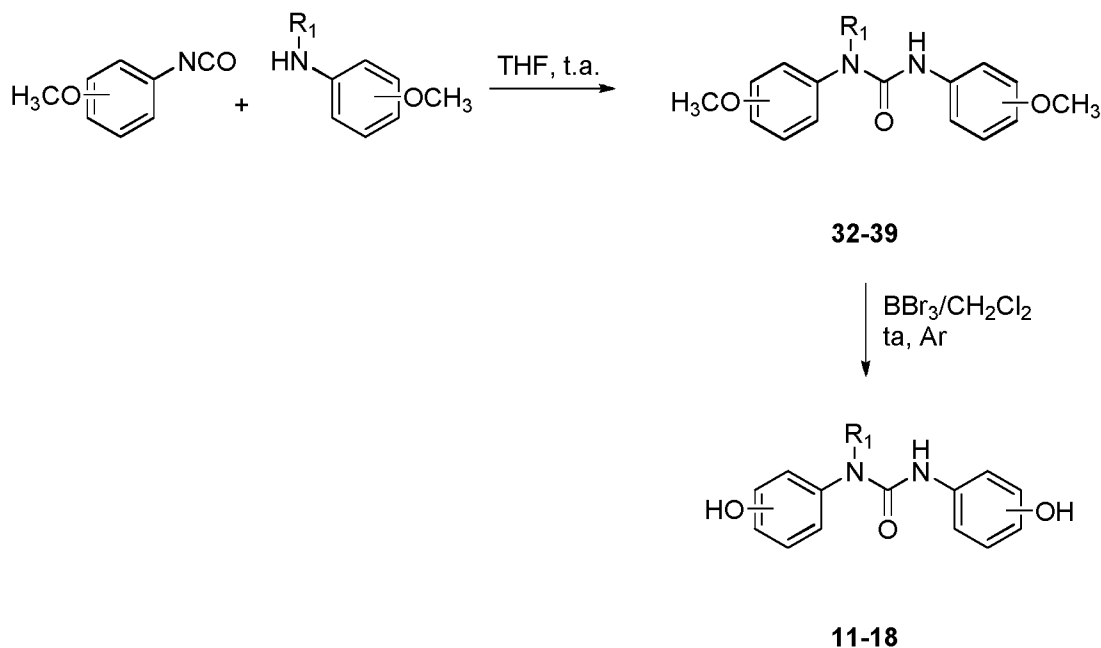
HPLC (Sunfire): t_R = 8.02 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN**

(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.35 (s, 2H, CH_2), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 6.73-6.86 (m, 6H, Ar-H), 6.91 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 3-H, 5-H), 7.13 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2-H, 6-H) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 36.0 (CH_2), 47.7 (N- CH_2), 55.5 (OMe), 55.8 (OMe), 55.85 (OMe), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 111.2 (C-2''), 111.6 (C-2'), 112.5 (C-4''), 112.8 (C-4'), 114.2 (C-3, C-5), 115.9 (C-6''), 116.8 (C-6'), 126.0 (C-1'), 127.2 (C-1''), 129.5 (C-2, C-6), 135.8 (C-1), 151.6 (C), 151.8 (C), 153.5 (C), 153.7 (C), 158.8 (C), 171.7 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 452.33 (M+H)⁺.

N-(2',5'-dihidroxibencil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)-N-(4-Hidroxifenil)acetamida (10)



Procedimiento General B. Columna, gradiente de 35 a 65% de AcOEt en hexano. Sólido blanco. Rdto. 81%. Precipitado con Et_2O . (P.f.:114-116°C). **HPLC**: t_R = 4.64 min (gradiente de 2 a 95% de A en B en 5 min). **¹H-RMN** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.25 (s, 2H, CH_2), 4.66 (s, 2H, N- CH_2), 6.41-6.46 (m, 3H, 4'-H, 4''-H, 6''-H), 6.49 (d, 1H, J = 2.9, 6'-H), 6.52 (d, 1H, J = 8.2 Hz, 3'-H), 6.54 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3''-H), 6.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3-H, 5-H), 7.01 (d, 2H, J = 8.7 Hz, (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2-H, 6-H), 8.56 (s, 1H, OH), 8.60 (s, 1H, OH), 8.68 (s, 1H, OH), 8.73 (s_a , 1H, OH), 9.63 (s_a , 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 35.0 (CH_2), 48.2 (N- CH_2), 113.8 (C-4''), 114.6 (C-6''), 115.4 (C-3''), 115.8 (C-3, C-5), 115.9 (C-4'), 117.4 (C-3', C-6'), 123.1 (C-1'), 123.7 (C-1''), 129.1 (C-2, C-6), 133.7 (C-1), 147.4 (C), 147.7 (C), 149.5 (C), 149.6 (C), 156.7 (C), 171.7 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 382.29 (M+H)⁺.

Síntesis de los compuestos 11 a 18:

Esquema 2

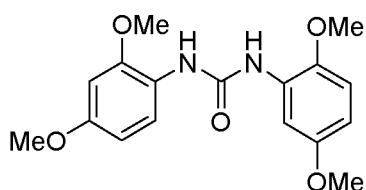
- 5 La síntesis de los derivados urea metoxilados **32-39** se llevó a cabo mediante reacción de las correspondientes metoxianilinas con los isocyanatos metoxi-sustituídos apropiados en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente (t.a.) (Esquema 2) y según el siguiente procedimiento:

- Procedimiento General C. Preparación de ureas metoxiladas.** A una disolución de la anilina o benzilamina convenientemente sustituida (1,2 mmoles) en THF seco (20 mL) se añade el correspondiente fenilisocianato (1,0 mmoles). Tras 15 horas de agitación a temperatura ambiente se evapora el THF y el residuo se trata con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con agua y disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna o cristalización.

El tratamiento posterior de los metoxiderivados anteriores con BBr₃ condujo a las ureas hidroxiladas **11-18** según el procedimiento B (**Procedimiento General B**) descrito para la síntesis de los compuestos 1 a 10.

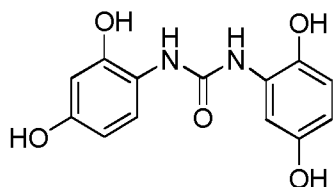
20

EJEMPLO 11**N-(2,4-Dimetoxifenil)-N'-(2',5'-dimetoxifenil)urea (32)**



Procedimiento general C. Sólido blanco. Crudo purificado por cromatografía en columna, EtOAc-Hex (1:3 a 2:1). Rdto. 55%. (P.f.: 150-152°C, MeOH). **HPLC**: t_R = 8.96 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.67 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.45-6.47 (m, 2H, 4'-H, 5-H), 6.60 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 3-H), 6.89 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 3'-H), 7.83 (d, 1H, J = 3.0 Hz, 6'-H), 7.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 6-H), 8.70 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, NH) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 55.7 (OMe), 56.3 (OMe), 98.7 (C-3), 104.0 (C-6'), 105.1 (C-5), 105.5 (C-4'), 111.4 (C-3'), 120.9 (C-1), 121.7 (C-6), 130.0 (C-1'), 142.1 (C), 149.9 (CO), 152.8 (C), 153.3 (C), 155.2 (C) ppm. **EM** (ES^+): 333.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

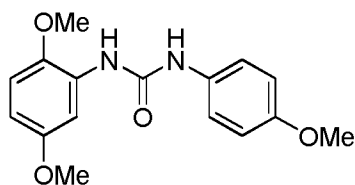
N-(2,4-Dihidroxifenil)-N'-(2',5'-dihidroxifenil)urea (11)



Procedimiento General B. Sólido blanquecino. Rdto 95%. (P.f. > 155°C ^{d}). **HPLC**: t_R = 5.97 min (gradiente de 2 a 40% de A en B en 15 min). **$^1\text{H-RMN}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.16 (dd, 1H, J = 8.6, 3.0 Hz, 4'-H), 6.18 (dd, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz, 5-H), 6.31 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 3-H), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3'-H), 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 6-H), 7.46 (d, 1H, J = 2.9 Hz, 6'-H), 8.45 (s, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, NH), 8.59 (s $_a$, 1H, OH), 8.93 (s $_a$, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH), 9.58 (s, 1H, OH) ppm. **$^{13}\text{C-RMN}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 102.7 (C-3), 105.6 (C-6'), 106.7 (C-4'), 107.6 (C-5), 115.0 (C-3'), 119.0 (C-1), 122.3 (C6), 128.6 (C-1'), 138.4 (C), 148.5 (C), 149.9 (CO), 153.4 (C), 153.6 (C) ppm. **EM** (ES^+): m/z 277.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

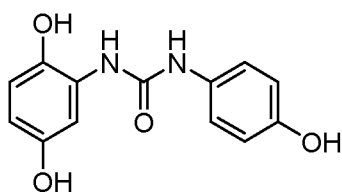
EJEMPLO 12

N-(2,5-Dimetoxifenil)-N'-(4'-metoxifenil)urea (33)



Procedimiento general C. Agujas blancas. Rdto. 85%. (P.f.:162-164°C, Cl₂CH₂). **HPLC**: t_R = 8.62 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.68 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 6.46 (dd, 1H, J = 8.8 y 3,0 Hz, 4-H), 6.86-6.91 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 3-H), 7.37 (d, 2H, J = 8.6 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.37 (d, 1H, J = 2.9 Hz, 6-H), 8.16 (s, 1H, NH), 9.16 (s, 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 56.3 (OMe), 105.1 (C-6), 105.2 (C-4), 111.4 (C-3), 114.1 (C-3', C-5'), 119.8 (C-2', C-6'), 129.8 (C-1), 132.8 (C-1'), 141.8 (C), 152.5 (CO), 153.4 (C), 154.5 (C) ppm. **EM** (ES⁺): 303.3 (M+H)⁺.

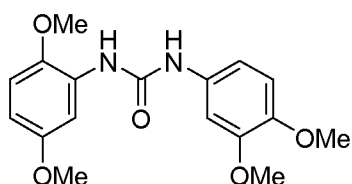
N-(2,5-Dihidroxifenil)-N'-(4'-hidroxifenil)urea (12)



Procedimiento General B. Sólido blanco. Rdto. 56%. (P.f.:180-182°C, MeOH). **HPLC**: t_R = 2.49 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.15 (dd, 1H, J = 8.4, 2.8 Hz, 4-H), 6.59 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3-H), 6.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.58 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 6-H), 7.94 (d, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, NH), 8.97 (s, H, OH), 9.03 (s, 1H, OH), 9.1 (s, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 106.2 (C-6), 107.3 (C-4), 114.8 (C-3), 115.3 (C-3', C-5'), 120.1 (C-2', C-6'), 128.7 (C-1), 131.5 (C-1'), 137.9 (C), 150.0 (C), 152.4 (CO), 152.7 (C), ppm. **EM** (ES⁺): m/z 261.28 (M+H)⁺.

EJEMPLO 13

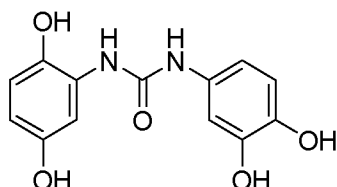
N-(2,5-Dimetoxifenil)-N'-(3',4'-dimetoxifenil)urea (34)



Procedimiento general C. Agujas blancas. Rdto. 69%. (P.f.: 159-161°C, Cl₂CH₂/MeOH). **HPLC**: t_R = 8.82 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.68 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.44-6.49 (m, 2H, 4-H, 6'-H), 6.60 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 2'-H), 6.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz, 3-H), 7.84-7.88 (m, 2H, 6-H, 5'-H), 8.69 (s, 1H, NH), 8.72 (s, 1H, NH)

ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 55.7 (OMe), 56.3 (OMe), 98.8 (C-2'), 104.1 (C-6), 105.2 (C-4), 105.5 (C-5'), 111.5 (C-3), 120.9 (C-6), 121.7 (C-1), 130.0 (C-1'), 142.1 (C), 149.9 (C), 152.8 (C), 153.3 (CO), 155.2 (C) ppm. **EM** (ES^+): 333.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

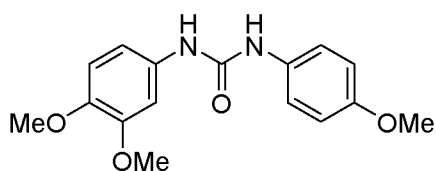
5 **N-(2,5-Dihidroxifenil)- N'-(3',4'-dihidroxifenil)urea (13)**



Procedimiento General B. Prismas blancos. Rdto. 68%. (P.f.:141-143°C, MeOH/ Cl_2CH_2). **HPLC**: t_R = 1.73 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.1-6.2 (m, 2H, 4,6'-H), 6.31 (d, 1H, J = 2.6, 2'-H), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3-H), 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 5'-H), 7.46 (d, 1H, J = 2.9 Hz, 6-H), 8.44 (s, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, OH), 8.59 (s, 1H, OH), 8.94 (s, 1H, OH), 9.01 (s, 1H, OH), 9.59 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 102.8 (C-6), 105.6 (C-2'), 106.8 (C-4), 107.7 (C-5'), 115.1 (C-3), 119.0 (C-6'), 122.4 (C-1), 128.6 (C-1'), 138.4 (C), 148.6 (C), 149.9 (C), 153.4 (C), 153.6 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 277.29 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 14

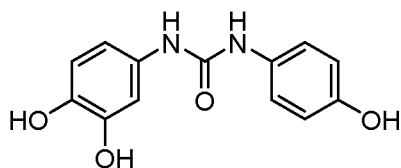
N-(3,4-Dimetoxifenil)-N'-(4'-metoxifenil)urea (35)



20

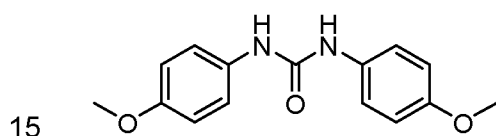
Procedimiento general C. Escamas blancas. Rdto. 42%. (P.f.:185-187°C, EtOH). **HPLC**: t_R = 8.35 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.71 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 6.47 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz, 6-H), 6.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz, 2-H), 6.86 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.88 (s, 1H, NH), 7.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 5-H), 8.95 (s, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 55.8 (OMe), 98.8 (C-2), 104.1 (C-5), 114.0 (C-3', C-5'), 119.5 (C-2', C-6'), 119.6 (C-6), 122.1 (C-1), 133.1 (C-1), 149.1 (C), 152.8 (C), 154.3 (CO), 154.8 (C) ppm. **EM** (ES^+): 303.99 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

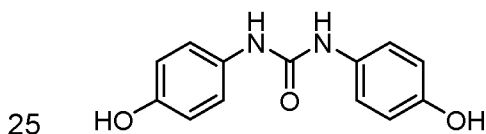
N-(3,4-Dihidroxifenil)-N'-(4'-hidroxifenil)urea (14)

Procedimiento General B. Sólido blanco. Rdto. 60%. (P.f.: 184-187°C, MeOH/Cl₂CH₂).

HPLC: t_R = 2.12 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.14 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz, 6-H), 6.32 (d, 1H, J = 2.6 Hz, 2-H), 6.66 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.59 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 5-H), 7.68 (d, 1H, OH), 8.72 (s, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 9.69 (s, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 102.5 (C-2), 105.5 (C-5), 115.2 (C-3',5'), 119.61 (C-6), 120.0 (C-2', C-6'), 120.6 (C-1), 131.7 (C1'), 147.2 (C), 152.2 (C), 152.7 (CO), 153.2 (C) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 261.31 (M+H)⁺.

EJEMPLO 15**N,N'-bis(4-Metoxifenil)urea (36)**

Procedimiento general C. Aguja blanca. Rdto. 80%. (P.f.: 237-239°C, EtOH; p.f. Lit = 236-238°C). **HPLC:** t_R = 7.88 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.71 (s, 6H, OMe), 6.86 (d, 4H, J = 8.8, 3-H, 5-H), 7.35 (d, 4H, J = 8.8 Hz, 2-H, 6-H), 8.36 (s, 1H, NH) ppm. **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 55.1 (OMe), 113.9 (C-3, C-5), 119.9 (C-2, C-6), 132.9 (C-1), 153.0 (CO), 154.3 (C-4) ppm. **EM** (ES⁺): 273.10 (M+H)⁺. (Iqbal, A. F. M. *et al.*, *Helv. Chim. Acta* (1976) 59(2), 655-656).

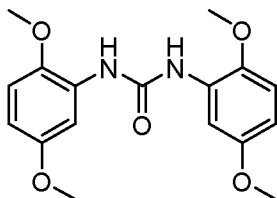
N,N'-bis(4-Hidroxifenil)urea (15)

Procedimiento General B. Prismas blancos. Rdto. 84%. (P.f.: 245°C^d, MeOH; p.f. Lit = 240°C^d). **HPLC:** t_R = 2.59 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.66 (d, 4H, J = 8.8, 3-H, 5-H), 7.18 (d, 4H, J = 8.8 Hz, 2-H, 6-

H), 8.16 (s, 2H, NH), 8.99 (s, 2H, OH), ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 115.2 (C-3, C-5), 120.3 (C-2, C-6), 131.5 (C-1), 152.3 (C-4), 153.1 (CO), ppm. **EM** (ES^+): m/z 245.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. (Franz, R. A. *et al.*, *J. Org. Chem.* (1961) 26, 3309-3312).

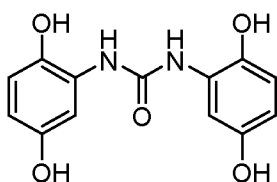
5 EJEMPLO 16

N,N'-bis(2,5-Dimetoxifenil)urea (37)



Procedimiento general C. Agujas blancas. Rdto. 84%. (P.f.:207-209°C, MeOH; p.f. Lit = 209°C). **HPLC**: t_R = 9.04 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.69 (s, 6H, OMe), 3.80 (s, 6H, OMe), 6.49 (dd, 2H, J = 8.8, 3.0 Hz, 4-H), 6.90 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 3-H), 7.84 (d, 2H, J = 2.9 Hz, 6-H), 8.96 (d, 2H, NH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 55.3 (OMe), 56.3 (OMe), 105.5 (C-6), 106.0 (C-4), 111.54 (C-3), 129.7 (C-1), 142.4 (C-2), 152.6 (CO), 153.3 (C-5) ppm. **EM** (ES^+): 333.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. (Zhou, S. *et al.*, *J. Chem. Res.* (2013) 37(5), 315-319). **N,N'-bis(2,5-**

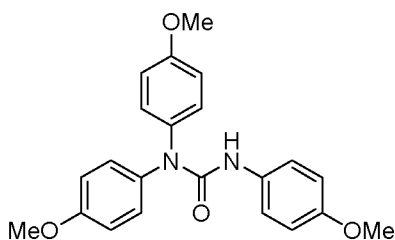
15 **Dihidroxifenil)urea (16)**



Procedimiento General B. Purificado por cromatografía en columna, EtOAc-Hex (1:3 a 4:1). Sólido liofilizado. Rdto. 20%. (P.f.:109°C ^{d}). **HPLC**: t_R = 1.76 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.19 (dd, 2H, J = 8.5, 2.9 Hz, 4-H), 6.59 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 3-H), 7.47 (d, 2H, J = 2.9 Hz, 6-H), 8.6 (s, 1H, NH), 8.74 (s, 2H, OH), 8.99 (s, 2H, OH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 107.2 (C-6), 108.0 (C-4), 115.1 (C-3), 128.4 (C1), 138.7 (C-2), 149.9 (C-5), 153.0 (CO) ppm. **EM** (ES^+): m/z 277.39 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

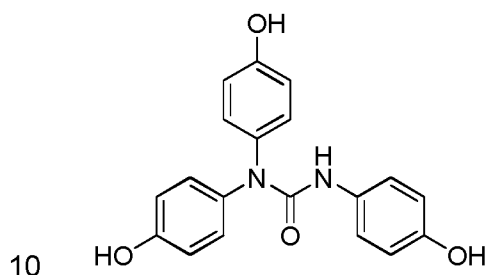
25 EJEMPLO 17

N,N-bis(4-Metoxifenil)-N'-(4'-metoxifenil)urea (38)



Procedimiento General C. Sólido blanco. Rdto. 63%. (P.f.: 153-156°C, MeOH). **HPLC** (Sunfire): t_R = 7.24 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **^1H -RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 6H, OMe), 6.31 (sa, 1H, NH), 6.81 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 3'-H, 5'-H), 6.91 (d, 4H, J = 8.8 Hz, 3-H, 5-H), 7.25 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.27 (d, 4H, J = 8.8 Hz, 2-H, 6-H) ppm. **^{13}C -NMR**: (75 MHz, CDCl_3) δ : 55.6 (OMe), 114.2 (C-3', C-5'), 114.9 (C-3, C-5), 121.3 (C-2', C-6'), 128.8 (C-2, C-6), 131.9 (C), 135.5 (C), 154.4 (C), 155.8 (CO), 158.1 (C) ppm. **EM** (ES^+): m/z 379.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

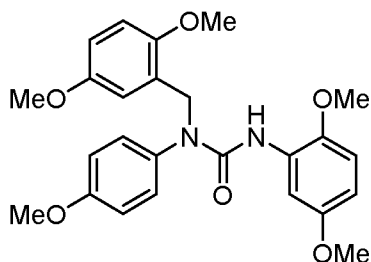
N,N-bis(4-Hidroxifenil)-N'-(4'-hidroxifenil)urea (17)



Procedimiento General B. Columna, gradiente de 35 a 75% de AcOEt en hexano. Sólido rosáceo liofilizado. Rdto. 68%. (P.f.: 186-187°C). **HPLC**: t_R = 7.15 min (gradiente de 2 a 95% de A en B en 5min). **^1H -RMN** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.60 (d, 2H, J = 8.9, 3'-H, 5'-H), 6.72 (d, 4H, J = 8.8, 3-H, 5-H), 7.05 (d, 4H, J = 8.7 Hz, 2-H, 6-H), 7.12 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.41 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, OH), 9.43 (s, 2H, OH) ppm. **^{13}C -NMR**: (75 MHz, CDCl_3) δ : 114.7 (C-3', C-5'), 115.7 (C-3, C-5), 122.3 (C-2', C-6'), 128.7 (C-2, C-6), 131.2 (C), 134.9 (C), 152.8 (C), 154.6 (CO), 155.4 (C) ppm. **EM** (ES^+): m/z 337.32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

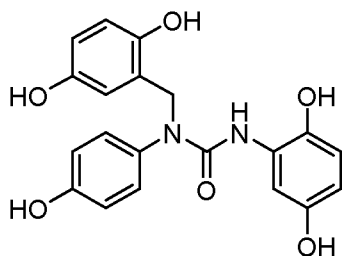
EJEMPLO 18

20 N-(2',5'-Dimetoxibencil)-N'-(2'',5''-dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil)urea (39)



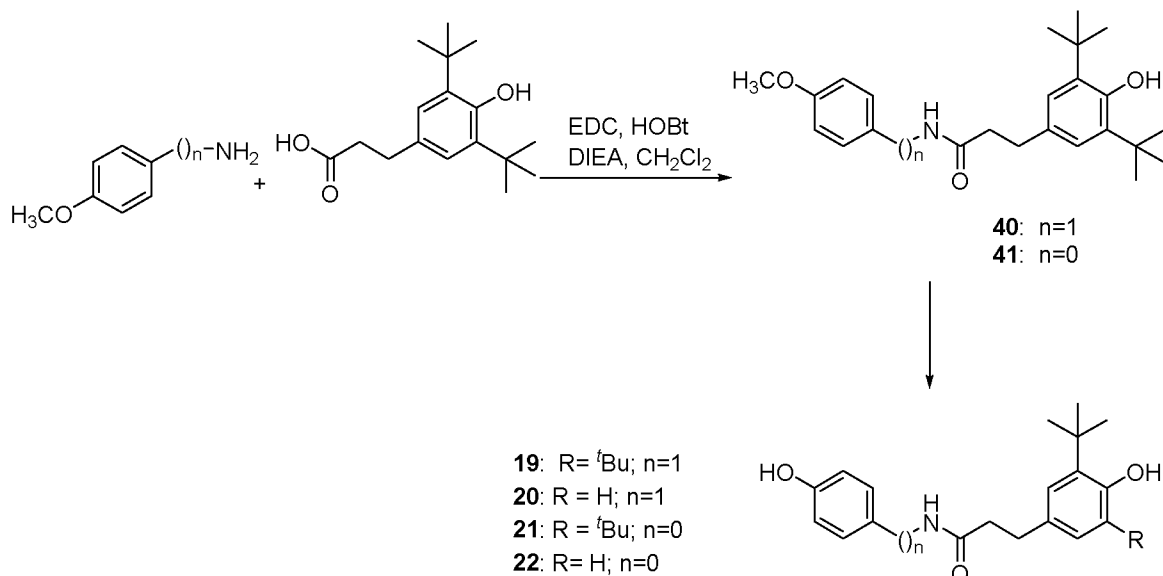
Procedimiento general C, usando 1.5 mmol de amina. Purificación por cromatografía en columna, EtOAc-Hex (1:3 a 3:1). Prismas blancos. Rdto. 17%. (P.f.:91-94°C, Cl₂CH₂/ciclohexano). **HPLC**: t_R = 7,33 min (gradiente de 30 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.53 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.81 (s, 2H, N-CH₂), 6.46 (dd, 1H, J = 8.8, 3.0 Hz, 4''-H), 6.77 (dd, 1H, J = 8.9, 2.9 Hz, 4'-H), 6.78 (d, 1H, 3'-H), 6.84-6.86 (m, 2H, 3''-H, 6'-H), 7.00 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 3-H, 5-H), 7.11 (s, 1H, NH), 7.26 (d, 2H, J = 8.8 Hz, 2-H, 6-H), 7.77 (d, 1H, J = 3.0 Hz, 6''-H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 47.25 (CH₂), 55.2 (OMe), 55.3 (OMe), 55.4 (OMe), 55.7 (OMe), 56.5 (OMe), 104.6 (C-6''), 105.6 (C-4''), 111.6 (C-4'), 111.7 (C-3'), 112.0 (C-3''), 114.9 (C-6'), 115.0 (C-3,5), 127.0 (C), 129.3 (C-2, C-6), 129.5 (C), 133.5 (C), 141.6 (C), 150.9 (C), 153.0 (CO), 153.4 (C), 153.7 (C), 158.5 (C) ppm. **EM** (ES⁺): 453.1(M+H)⁺.

N-(2',5'-Dihidroxibencil)- N'-(2'',5''-dihidroxifenil)-N-(4-hidroxifenil)urea (18)



Procedimiento General B. Purificación por cromatografía en columna, EtOAc-Hex (1:3 a 4:1). Sólido blanco. Rdto. 10%. (P.f.:114-115°C^d, MeOH). **HPLC**: t_R = 5.40 min (gradiente de 15 a 95% de A en B en 10 min). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4.67 (s, 2H, N-CH₂), 6.14 (dd, 1H, J = 8.5, 2.8, 4''-H), 6.43-6.48 (m, 2H, 4'-H, 3'-H), 6.56 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 3''-H), 6.59 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 6'-H), 6.80 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 3-H, 5-H), 7.05 (s, 1H, NH), 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 2-H, 6-H), 7.57 (d, 1H, J = 2.8 Hz, 6''-H), 8.62 (s_a, 1H, OH), 8.65 (s_a, 1H, OH), 8.78 (s_a, 1H, OH), 8.88 (s_a, 1H, OH), 9.72 (s_a, 1H, OH) ppm. **¹³C-NMR**: (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 47.9 (N-CH₂), 105.6 (C-6''), 107.6 (C-6'), 114.4 (C-4''), 114.5 (C-4'), 115.3 (C-3''), 115.9 (C-3'), 116.5 (C-3, C-5), 124.7 (C), 128.2 (C), 129.5 (C-2, C-6), 132.0 (C), 137.5 (C), 147.2 (C), 149.7 (C), 150.0 (C), 154.4 (CO), 156.9 (C) ppm. **EM** (ES⁺): m/z 383.25 (M+H)⁺.

Comparativa con otros compuestos derivados de amidas:



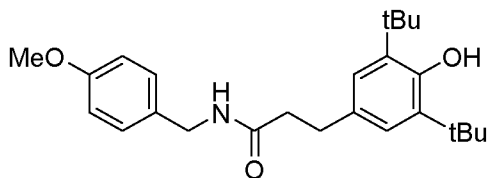
Esquema 3

5

Cómo comparativa y siguiendo los procedimientos para los compuestos 1 a 10 descritos previamente, se prepararon también los derivados amida **19** y **21**, descritos en US2006/0233741A1. Durante la reacción de desprotección se obtuvieron también los derivados mono-terc-butílicos **20** y **22**, respectivamente, no descritos.

10

EJEMPLO 19

3-(3',5'-Di-terc-butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-metoxibenzil)propanamida (40)

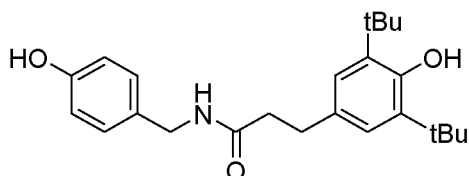
Procedimiento General A. Sólido blanco. Rdto. 59%. P.f.: 126-128°C (EtAcO). HPLC: t_R

15 = 7.61 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 18H, $\text{CH}_3\text{-tBu}$), 2.49 (dd, 2H, CH_2 , $J = 8.7$ and 7.0 Hz), 2.90 (dd, 2H, CH_2 , $J = 8.7$ y 7.0 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (d, 2H, CH_2N , $J = 5.5$ Hz), 5.10 (s, 1H, OH), 5.60 (s_a , 1H, NH), 6.84 (d, 2H, 3,5-H, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (s, 2H, 1'-H, 6'-H), 7.10 (d, 2H, 2-H, 6-H, $J = 8.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 30.45 (6C, $\text{CH}_3\text{-tBu}$), 31.94 (CH_2), 34.45 (2C, C-tBu), 39.23 (CH_2), 43.25 (CH_2), 55.42 (OCH_3), 114.21 (2C, C-3, C-5), 124.98

20

(2C, C-2', C-6'), 129.22 (2C, C-2, C-6), 130.39 (C), 131.43 (C), 136.11 (2C, C-tBu), 152.31 (C-OH), 159.10 (C-OH), 172.28 (CO). **EM** (ESI+): m/z 398.0 (M+H)⁺, 420.28 (M+Na)⁺.

3-(3',5'-Di-*tert*-butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-hidroxibenzil)propanamida (19)



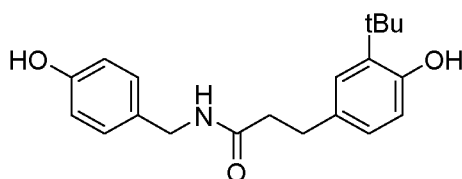
5

Procedimiento General B. Partiendo de **39** (0.2g, 0.5 mmol) y usando 2 equiv de BBr₃, este producto se obtiene junto con un 13% de **19**. Sólido blanco, 0.90 g (47%). P.f.: 162-163°C (EtAcO/hexano). **HPLC**: t_R = 6.25 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.35 (s, 18H, CH₃-tBu), 2.35 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 2.71 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 4.13 (d, 2H, CH₂N, J = 5.7 Hz), 6.67 (d, 2H, 3,5-H, J = 8.5 Hz), 6.70 (s, 1H, OH), 6.91 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.98 (d, 2H, 2-H, 6-H, J = 8.5 Hz), 8.18 (t, 1H, NH, J = 5.8 Hz), 9.26 (s, 1H, OH). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.45 (CH₃-tBu), 31.24 (CH₂), 34.47 (C-tBu), 37.54 (CH₂), 41.64 (CH₂), 114.98 (2C, 3,5-C), 124.22 (2C, C-2', C-6'), 128.56 (2C, C-2, C-6), 129.62 (C), 132.21 (C), 139.05 (2C, C-tBu), 151.90 (C-OH), 156.18 (C-OH), 171.40 (CO). **EM** (ESI+): m/z 384.0 (M+H)⁺.

15

EJEMPLO 20

3-(3'-*tert*-Butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-hidroxibencil)propanamida (20)

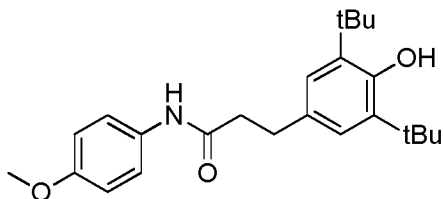


20

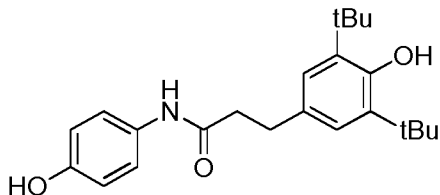
Procedimiento General B. Partiendo de **39** (0.2g, 0.5 mmol) y usando 8 equiv de BBr₃, este producto se obtiene junto con un 39% de **18**. Sólido blanco, 0.16 g (55%). P.f.: 150-151°C (Cl₂CH₂/MeOH). **HPLC**: t_R = 4.18 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.32 (s, 18H, CH₃-tBu), 2.34 (t, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 2.70 (t, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz), 4.11 (d, 2H, CH₂N, J = 5.5 Hz), 6.64-6.68 (m, 3H, 3-H, 5-H, 5'-H), 6.81 (m, 1H, 6'-H), 6.95-6.97 (m, 3H, 2-H, 6-H, 2'-H), 8.16 (t, 1H, NH, J = 5.2 Hz), 9.08 (s, 1H, OH), 9.26 (s, 1H, OH). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ : 29.42 (CH₃-tBu), 30.80 (CH₂), 34.21 (C-tBu), 37.62 (CH₂), 41.57 (CH₂), 114.97 (2C, C-3, C-5), 115.91 (C-5'), 126.26 (2C, C-2', C-6'), 128.52 (2C, C-2, C-6), 129.66 (C), 130.97 (C), 134.82 (C-tBu), 153.92 (C-OH), 156.16 (C-OH), 171.36 (CO). **EM** (ESI+): m/z 328.0 (M+H)⁺.

25

EJEMPLO 21

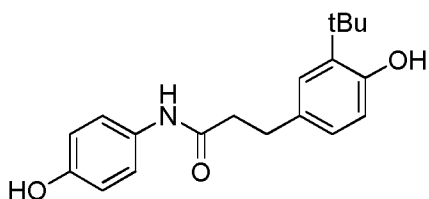
3-(3',5'-Di-*tert*-butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-metoxifenil)propanamida (41)

Procedimiento General A. Sólido blanco. Rdto. 68%. P.f. 172-174°C (EtAcO); p.f. Lit. = 170-175°C. **HPLC**: t_R = 7.96 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42 (s, 18H, CH₃-tBu) 2.61 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 2.97 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.10 (s, 1H, OH), 6.83 (d, 2H, 3-H, 5-H, J = 8.9 Hz), 6.94 (s, 1H, NH) 7.04 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.33 (d, 2H, 2-H, 6-H, J = 9.0 Hz), 9.26 (s, 1H, OH). **EM** (ESI⁺): m/z 384.32 (M+H)⁺. (US 2006/0233741 A1).

3-(3',5'-Di-*tert*-butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-hidroxifenil)propanamida (21)

Procedimiento General B. Partiendo de **40** (0.2g, 0.5 mmol) y usando 6 equiv de BBr₃, este producto se obtiene junto con un 50% de **21**. Sólido blanco, 0.05 g (26%). P.f. 240-242°C (EtAcO/hexano). **HPLC**: t_R = 6.47 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.34 (s, 18H, H-tBu) 2.49 (t, 2H, CH₂, J = 7.2 Hz), 2.77 (t, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 6.67 (d, 2H, 3-H, 5-H J = 8.9 Hz), 6.71 (s, 1H, OH), 6.94 (s, 1H, 2'-H, 6'-H), 7.35 (d, 2H, 2-H, 6-H, J = 8.9 Hz), 9.15 (s, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, OH). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.45 (CH₃-tBu), 31.20 (CH₂), 34.49 (C-tBu), 38.46 (CH₂), 114.99 (2C, C-3, C-5), 120.83 (2C, C-2', C-6'), 124.24 (2C, C-2, C-6), 131.01 (C), 132.15 (C), 139.14 (2C, C-tBu), 151.96 (C-OH), 153.11 (C-OH), 170.03 (CO). **EM** (ESI⁺): m/z 370.33 (M+H)⁺. (WO 2006/060800 A1)

EJEMPLO 22

3-(3'-*tert*-Butilfenil-4'-hidroxi)-N-(4-hidroxifenil)propanamida (22)

Procedimiento General B. Partiendo de **40** (0.2g, 0.5 mmol) y usando 6 equiv de BBr₃, se obtiene junto con un 26% de **20**. Sólido blanco, 0.08 g (50%). P.f. 96-8°C (Cl₂CH₂/Hexane). HPLC (Sunfire): t_R = 4.32 min (10 min gradiente: 30 a 95% de A en B). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34 (s, 18H, H-tBu), 2.48. (t, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 2.76 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 6.64-6.68 (m, 3H, 3-H, 5-H, 5'-H), 6.84 (dd, 1H, 6'-H, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.99 (d, 1H, 2'-H, J = 2.0 Hz), 7.33 (m, 3H, H-2, H-6, H-6'), 8.16 (t, 1H, NH, J = 5.2 MHz), 9.09 (s, 1H, OH), 9.14 (s, 1H, OH), 9.61 (s, 1H, OH). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 29.40 (CH₃-tBu), 30.72 (CH₂), 34.21 (C-tBu), 38.53 (CH₂), 114.99 (2C, C-3, C-5), 115.97 (2C, C-2', C-6') 120.84 (2C, C-2, C-6), 126.20 (C), 126.26 (C), 130.91 (C), 131.00 (C), 134.87 (C-tBu), 153.11 (C-OH), 153.94 (C-OH), 169.94 (CO). EM (ESI+): m/z 314.38 (M+H)⁺.

Actividad Antioxidante

- 15 Para determinar la actividad antioxidante, se utilizó el ensayo ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) y se utilizó fluoresceína como sustrato oxidable. Este ensayo se llevó a cabo según el método descrito por Ou et al. *J. Agric. Food Chem.* 49 (2001) 4619-4626, modificado por Dávalos et al. *J. Agric. Food Chem.* 52 (2004) 48-54.
- 20 Este ensayo mide la capacidad que tienen los antioxidantes presentes en una muestra para neutralizar los radicales peroxilo, que se originan a partir de la descomposición térmica del 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionamida) dihidrocloruro (AAPH) (Sigma-Aldrich) y que causa la oxidación de la fluoresceína que actúa como sustrato (Esquema 4). Como antioxidante de referencia se utilizó el ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-
- 25 2-carboxílico (Trolox) (Sigma-Aldrich), análogo soluble de la vitamina E.

El AAPH, el trolox y las muestras se diluyeron en tampón fosfato (75 mM, pH 7,4). El trolox se diluyó para obtener diferentes concentraciones (0,2 - 2 nmol) con las que se construyó una curva de calibrado de referencia. Las soluciones de AAPH y trolox se prepararon diariamente. Se preparó también una solución stock de fluoresceína (1,17 mM) en el mismo tampón, que se almacenó en oscuridad a 4 °C durante 4 semanas. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 200 µl (20 µl de la muestra correspondiente, 120 µl de fluoresceína y 60 µl de AAPH).

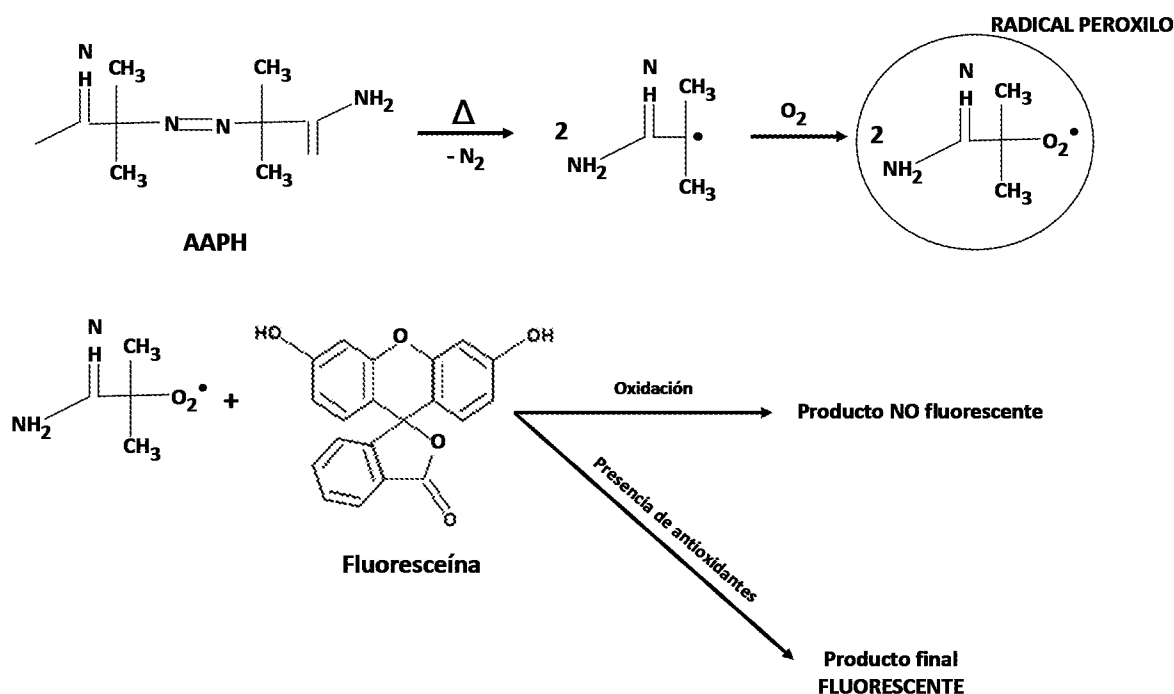
La fluorescencia se midió usando un fluorímetro (SpectraMax M2; Molecular Devices, California, USA), siendo la longitud de onda de excitación de 485 nm y la de emisión

520 nm. Se utilizaron placas multipocillo de poliestireno negras (Nunc, Dinamarca), y la medida de fluorescencia se realizó a 40 °C cada minuto, durante 95 minutos. Las medidas de fluorescencia se normalizaron con respecto al blanco (no antioxidante). A partir de las curvas normalizadas se calculó el área bajo la curva (AUC) de descenso de fluorescencia utilizando la siguiente fórmula:

$$AUC = 1 + \sum_{i=1}^{i=80} f_i / f_0$$

Donde f_0 es la lectura de la fluorescencia inicial a 0 minutos y f_i es la lectura de fluorescencia después de i minutos.

- 10 Todas las muestras se prepararon por triplicado y se llevaron a cabo al menos tres ensayos independientes para cada muestra. Los valores de ORAC se expresaron como μmol de equivalentes de trolox/ μmol de compuesto puro, usando para ello la curva del patrón calculada para cada ensayo (Tabla 1).



- 15 **Esquema 4.** Esquema simplificado del proceso de oxidación de la fluoresceína por los radicales peroxilo producidos por la descomposición térmica del 2,2'-azo-bis-(2-metilpropionamidina) dihidrocloruro (AAPH). Tomado de Ou et al., 2001.

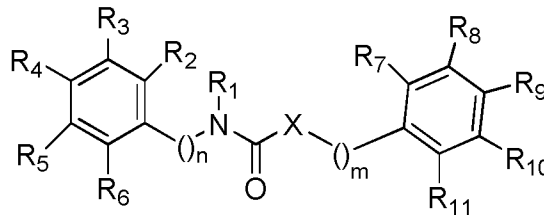
Tabla 1. Actividad antioxidante de los compuestos 1 a 22

Compuesto	$\mu\text{moles de trolox} / \mu\text{mol de compuesto puro}$
-----------	---

1	$11,0 \pm 0,4$
2	$8,1 \pm 0,1$
3	$19,2 \pm 0,2$
4	$14,4 \pm 0,2$
5	$5,2 \pm 0,4$
6	$9,4 \pm 0,4$
7	$19,2 \pm 0,4$
8	$19,3 \pm 0,5$
9	$29,5 \pm 0,5$
10	$27,6 \pm 0,5$
11	$6,6 \pm 0,1$
12	$12,5 \pm 0,7$
13	$7,8 \pm 0,3$
14	$9,6 \pm 0,1$
15	$26,1 \pm 0,3$
16	$11,9 \pm 0,4$
18	$15,3 \pm 0,7$
19	$0,08 \pm 0,003$
20	$2,2 \pm 0,2$
21	$0,6 \pm 0,04$
22	$2,0 \pm 0,2$

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



(I)

5

donde:

X representa CH₂ o NR₁₂;

R₁ y R₁₂ representan independientemente hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;

- 10 R₂ a R₁₁ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH, -Oalquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄);

n y m son cada uno, de manera independiente 0 o 1;

o cualquiera de sus sales,

con la condición de que al menos un radical R₂ a R₁₁ es un grupo -OH,

- 15 como antioxidante.

2. Uso según la reivindicación 1, donde R₂ a R₁₁ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH o -Oalquilo (C₁-C₄).

- 20 3. Uso según la reivindicación 2, donde R₂ a R₁₁ representan de manera independientemente hidrógeno, -OH o -OCH₃.

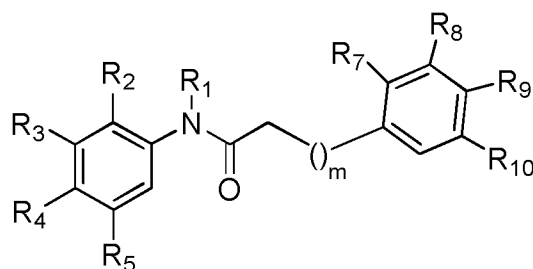
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos un radical R₂ a R₆ es un grupo -OH y al menos un radical R₇ a R₁₁ es un grupo -OH,
25 preferiblemente al menos un radical R₂ a R₆ es un grupo -OH y al menos dos radical R₇ a R₁₁ es un grupo -OH.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₆ y R₁₁ son hidrógeno.

- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R₁ es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo -OH.

7. Uso según cualquiera la reivindicación 6, donde el arilo es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde n es 0 y/o m es 0.
- 5 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde X es CH₂.
10. 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde X es NR₁₂ y R₁₂ es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH, preferiblemente R₁₂ es hidrógeno.
11. 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el compuesto se selecciona de entre:
- 15 *N*-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(2,5-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',4'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(3,4-dihidroxifenil)acetamida,
 20 2-(3',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N,N*-bis(4-hidroxifenil)acetamida,
N-(2',5'-dihidroxibencil)-2-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-Hidroxifenil)acetamida,
N-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(2',5'-dihidroxifenil)urea,
 25 *N*-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
N-(2,5-Dihidroxifenil)- *N'*-(3',4'-dihidroxifenil)urea,
N-(3,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
N,N'-bis(4-Hidroxifenil)urea,
N,N'-bis(2,5-Dihidroxifenil)urea,
 30 *N,N*-bis(4-Hidroxifenil)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea y
N-(2',5'-Dihidroxibencil)- *N'*-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)urea.
12. 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como aditivo o conservante.

13. Uso según la reivindicación 12, para la fabricación de una composición cosmética, farmacéutica, alimentaria o química.
14. Uso cosmético de un compuesto de fórmula general (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 contra el envejecimiento de la piel.
15. Uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como suplemento alimenticio.
16. Uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la elaboración de un medicamento.
17. Uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo seleccionadas de entre enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.
18. Compuesto de fórmula general (II)



(II)

donde:

R_1 representa hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;

R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, $-OH$, $-O$ alquilo (C_1 - C_4) o alquilo (C_1 - C_4);

m es 0 o 1;

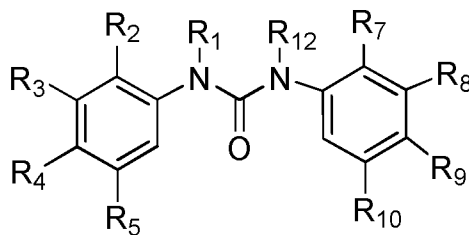
o cualquiera de sus sales,

con la condición de que al menos tres radicales seleccionados de R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} son un grupo $-OH$,

y con la condición de que los siguientes compuestos:

- N*-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
N-(2,5-Dihidroxifenil)-3-(2',5'-dihidroxifenil)propanamida,
N-(3,4-Dihidroxifenil)-2-(3',4'-dihidroxifenil)acetamida,
N-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(3',4'-dihidroxifenil)propanamida, y
 5 *N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(3',4'-dihidroxifenil)propanamida,
 están excluidos.

19. Compuesto de fórmula (III)



(III)

donde:

R_1 y R_{12} representa hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido;

R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, -OH, -Oalquilo (C_1 - C_4) o alquilo (C_1 - C_4);

o cualquiera de sus sales,

con la condición de que al menos tres radicales seleccionados de R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} son un grupo -OH,

y con la condición de que los siguientes compuestos:

N-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,

N,N'-bis(2,3-Dihidroxifenil)urea y

N,N'-bis(3,4-Dihidroxifenil)urea,

están excluidos.

20. Compuesto de fórmula general (II) según la reivindicación 18 o de fórmula general (III) según la reivindicación 19, donde R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, -OH o -Oalquilo (C_1 - C_4).

21. Compuesto según la reivindicación 20, donde R_2 a R_5 y R_7 a R_{10} representan de manera independientemente hidrógeno, -OH o -OCH₃.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde R_1 es hidrógeno o arilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH.
23. Compuesto según la reivindicación 22, donde el arilo es un grupo fenilo o bencilo
5 opcionalmente sustituido por al menos un grupo –OH.
24. Compuesto según la reivindicación 18 seleccionado de entre:
 N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',5'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(2,5-dihidroxifenil)acetamida,
10 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 N-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(2',4'-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N*-(3,4-dihidroxifenil)acetamida,
 2-(3',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
 2-(2',4'-Dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
15 2-(2',5'-Dihidroxifenil)-*N,N*-bis(4-hidroxifenil)acetamida y
 N-(2',5'-dihidroxibencil)-2-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-Hidroxifenil)acetamida.
25. Compuesto según la reivindicación 19 seleccionado de entre:
 N-(2,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(2',5'-dihidroxifenil)urea,
 N-(2,5-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
20 *N*-(2,5-Dihidroxifenil)- *N'*-(3',4'-dihidroxifenil)urea,
 N-(3,4-Dihidroxifenil)-*N'*-(4'-hidroxifenil)urea,
 N,N'-bis(2,5-Dihidroxifenil)urea,
 N,N-bis(4-Hidroxifenil)-*N'*-(4-hidroxifenil)urea y
 N-(2',5'-Dihidroxibencil)- *N'*-(2'',5''-dihidroxifenil)-*N*-(4-hidroxifenil)urea.
25
26. Composición que comprende un compuesto según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25.
27. Composición según la reivindicación 26, donde dicha composición es
30 farmacéutica, cosmética, química o alimentaria.
28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 26 o 27, donde la composición está en forma de liberación sostenida.

29. Composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, A61K

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM JINA et al.. Antioxidant activity of 3,4,5-trihydroxyphenylacetamide derivatives. ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, 20130701 NATL. FISHERIES UNIVERSITY, PUSAN, KR. Ha Hunjoo; Kwak Mi-Kyoung, 01/07/2013, Vol. 37, N° 3, Pages 324 - 331 [on line] [retrieved the 31/05/2017]. ISSN 0253-6269, <DOI: doi:10.1007/s12272-013-0189-0>pages 325-328, esquema 1, compuesto 1, table 1.	1-6,12-17
X	EP 0790240 A1 (TANABE SEIYAKU CO) 20/08/1997, page 2, abstract, examples 1,2,4,10,14 and 26,	1-3,5,6,12-17.
A	US 2011015272 A1 (SNOW ALAN D ET AL.) 20/01/2011, claims	1-29
A	WO 2008097692 A1 (PROTEOTECH INC ET AL.) 14/08/2008, pages 3-6	1-29

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

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
05/06/2017

Date of mailing of the international search report
(23/06/2017)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070179

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2011015272 A1	20.01.2011	CY1115484T T1	04.01.2017
		US2017008838 A1	12.01.2017
		US2015038591 A1	05.02.2015
		PT2527315E E	24.06.2014
		US2014288183 A1	25.09.2014
		US9469605 B2	18.10.2016
		ES2473581T T3	07.07.2014
		SI2527315T T1	30.06.2014
		DK2527315T T3	02.06.2014
		SI1511710T T1	30.04.2014
		PT1511710E E	26.02.2014
		ES2447417T T3	12.03.2014
		DK1511710T T3	24.02.2014
		US2014038980 A1	06.02.2014
		US8895554 B2	25.11.2014
		US2014005240 A1	02.01.2014
		US2013245128 A1	19.09.2013
		US9051253 B2	09.06.2015
		US2013137775 A1	30.05.2013
		US2012225890 A1	06.09.2012
		US8586585 B2	19.11.2013
		EP2527315 A1	28.11.2012
		EP2527315 B1	19.03.2014
		US2012058998 A1	08.03.2012
		US8754133 B2	17.06.2014
		US2012035230 A1	09.02.2012
		US8916598 B2	23.12.2014
		US2011172239 A1	14.07.2011
		US8163957 B2	24.04.2012
		US2011144124 A1	16.06.2011
		US8455687 B2	04.06.2013
		US2011104055 A1	05.05.2011
		US8227643 B2	24.07.2012
		JP2010138199 A	24.06.2010
		JP5179533B B2	10.04.2013
		US2010179223 A1	15.07.2010
		US7919530 B2	05.04.2011
		US2009197965 A1	06.08.2009
		AU2009202023 A1	11.06.2009
		AU2009202023B B2	07.04.2011
		AU2009202022 A1	11.06.2009
		AU2009202022B B2	07.04.2011
		US2009143374 A1	04.06.2009
		US7714170 B2	11.05.2010
		US2009069432 A1	12.03.2009
		US7763747 B2	27.07.2010
		US2007276034 A1	29.11.2007
		US2007225362 A1	27.09.2007
		US7601876 B2	13.10.2009
		US2004127555 A1	01.07.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2017/070179

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US7514583 B2	07.04.2009
		WO03101927 A1	11.12.2003
		JP2005531596 A	20.10.2005
		JP4568603B B2	27.10.2010
		EP1511710 A1	09.03.2005
		EP1511710 B1	20.11.2013
		CA2486869 A1	11.12.2003
		CA2486869 C	13.09.2011
		AU2003249678 A1	19.12.2003
		AU2003249678B B2	19.03.2009
-----	-----	-----	-----
WO2008097692 A1	14.08.2008	US2013245128 A1	19.09.2013
		US9051253 B2	09.06.2015
		US2012058998 A1	08.03.2012
		US8754133 B2	17.06.2014
		US2012035230 A1	09.02.2012
		US8916598 B2	23.12.2014
		US2007208087 A1	06.09.2007
-----	-----	-----	-----
EP0790240 A1	20.08.1997	US5849732 A	15.12.1998
		SG44166 A1	14.11.1997
		MX9701253 A	30.04.1998
		JPH10195037 A	28.07.1998
		ID15947 A	21.08.1997
		GR970300037T T1	28.11.1997
		ES2106717T T1	16.11.1997
		DE790240T T1	29.01.1998
		CN1165815 A	26.11.1997
		CA2197364 A1	16.08.1997
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070179

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C235/56 (2006.01)

C07C275/34 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

A61K31/17 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2017/070179

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07C, A61K

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, EMBASE, MEDLINE, NPL, BIOSIS, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	KIM JINA et al.. Antioxidant activity of 3,4,5-trihydroxyphenylacetamide derivatives. ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, 20130701 NATL. FISHERIES UNIVERSITY, PUSAN, KR. Ha Hunjoo; Kwak Mi-Kyoung, 01/07/2013, Vol. 37, Nº 3, Páginas 324 - 331 [en línea] [recuperado el 31/05/2017]. ISSN 0253-6269, <DOI: doi:10.1007/s12272-013-0189-páginas 325-328, esquema 1, compuesto 1, tabla 1.	1-6,12-17
X	EP 0790240 A1 (TANABE SEIYAKU CO) 20/08/1997, página 2, resumen, ejemplos 1,2,4,10,14 y 26,	1-3,5,6,12-17.
A	US 2011015272 A1 (SNOW ALAN D ET AL.) 20/01/2011, reivindicaciones	1-29
A	WO 2008097692 A1 (PROTEOTECH INC ET AL.) 14/08/2008, páginas 3-6	1-29

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

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

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
05/06/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
23 de junio de 2017 (23/06/2017)

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

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07C235/56 (2006.01)

C07C275/34 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

A61K31/17 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070179

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2011015272 A1	20.01.2011	CY1115484T T1	04.01.2017
		US2017008838 A1	12.01.2017
		US2015038591 A1	05.02.2015
		PT2527315E E	24.06.2014
		US2014288183 A1	25.09.2014
		US9469605 B2	18.10.2016
		ES2473581T T3	07.07.2014
		SI2527315T T1	30.06.2014
		DK2527315T T3	02.06.2014
		SI1511710T T1	30.04.2014
		PT1511710E E	26.02.2014
		ES2447417T T3	12.03.2014
		DK1511710T T3	24.02.2014
		US2014038980 A1	06.02.2014
		US8895554 B2	25.11.2014
		US2014005240 A1	02.01.2014
		US2013245128 A1	19.09.2013
		US9051253 B2	09.06.2015
		US2013137775 A1	30.05.2013
		US2012225890 A1	06.09.2012
		US8586585 B2	19.11.2013
		EP2527315 A1	28.11.2012
		EP2527315 B1	19.03.2014
		US2012058998 A1	08.03.2012
		US8754133 B2	17.06.2014
		US2012035230 A1	09.02.2012
		US8916598 B2	23.12.2014
		US2011172239 A1	14.07.2011
		US8163957 B2	24.04.2012
		US2011144124 A1	16.06.2011
		US8455687 B2	04.06.2013
		US2011104055 A1	05.05.2011
		US8227643 B2	24.07.2012
		JP2010138199 A	24.06.2010
		JP5179533B B2	10.04.2013
		US2010179223 A1	15.07.2010
		US7919530 B2	05.04.2011
		US2009197965 A1	06.08.2009
		AU2009202023 A1	11.06.2009
		AU2009202023B B2	07.04.2011
		AU2009202022 A1	11.06.2009
		AU2009202022B B2	07.04.2011
		US2009143374 A1	04.06.2009
		US7714170 B2	11.05.2010
		US2009069432 A1	12.03.2009
		US7763747 B2	27.07.2010
		US2007276034 A1	29.11.2007
		US2007225362 A1	27.09.2007
		US7601876 B2	13.10.2009
		US2004127555 A1	01.07.2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070179

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		US7514583 B2	07.04.2009
		WO03101927 A1	11.12.2003
		JP2005531596 A	20.10.2005
		JP4568603B B2	27.10.2010
		EP1511710 A1	09.03.2005
		EP1511710 B1	20.11.2013
		CA2486869 A1	11.12.2003
		CA2486869 C	13.09.2011
		AU2003249678 A1	19.12.2003
		AU2003249678B B2	19.03.2009
-----	-----	-----	-----
WO2008097692 A1	14.08.2008	US2013245128 A1	19.09.2013
		US9051253 B2	09.06.2015
		US2012058998 A1	08.03.2012
		US8754133 B2	17.06.2014
		US2012035230 A1	09.02.2012
		US8916598 B2	23.12.2014
		US2007208087 A1	06.09.2007
-----	-----	-----	-----
EP0790240 A1	20.08.1997	US5849732 A	15.12.1998
		SG44166 A1	14.11.1997
		MX9701253 A	30.04.1998
		JPH10195037 A	28.07.1998
		ID15947 A	21.08.1997
		GR970300037T T1	28.11.1997
		ES2106717T T1	16.11.1997
		DE790240T T1	29.01.1998
		CN1165815 A	26.11.1997
		CA2197364 A1	16.08.1997
-----	-----	-----	-----