

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/141598 A1

(43) Fecha de publicación internacional
17 de noviembre de 2011 (17.11.2011)

PCT

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

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070269

(22) Fecha de presentación internacional:
15 de abril de 2011 (15.04.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201030693 11 de mayo de 2010 (11.05.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA** [ES/ES]; CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **LÓPEZ GRESA, María Pilar** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **CONEJERO TOMÁS, Vicente** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **LISON PARRAGA, María Purificación** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **RODRIGO BRAVO, Ismael** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, CTT - Edificio 11 y 12, Camino

de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **BELLES ALBERT, José María** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, CTT - Edificio 11 y 12, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

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

(54) Title: COMPOUND WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY

(54) Título : COMPUESTO CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

(57) Abstract: The present invention relates to a novel, powerful antioxidant of natural origin, to the method for the production thereof and to the use thereof as an antioxidant.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un novedoso y potente antioxidante de origen natural, al procedimiento para su obtención y al uso del mismo como antioxidante.



WO 2011/141598 A1

COMPUESTO CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

La presente invención se refiere a un novedoso y potente antioxidante de origen natural, al procedimiento para su obtención y al uso del mismo como antioxidante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las plantas, para defenderse de la multitud de potenciales agresiones tanto de naturaleza biótica (patógenos, insectos...) como abiótica (deficiencia hídrica, salinidad, agentes tóxicos) han desarrollado, a lo largo de la evolución, un sistema de respuesta muy eficaz, formado tanto por defensas inducibles como por barreras constitutivas. Las defensas inducibles constituyen una red multicomponente que integra moléculas de actividad y función biológica diversa, cuya biosíntesis se activa mediante un sistema de señalización, en el que las señales generadas en las interacciones primarias agente agresor-célula convergen hacia un número reducido de señales intermediarias (ácido salicílico, ácido gentísico, etileno, ácido jasmónico, H₂O₂, NO). Este sistema de defensas inducibles de la planta integra armas defensivas de función muy diversa: generación de especies reactivas de oxígeno, síntesis y deposición de proteínas en la pared celular, necrosis localizada, acumulación de proteínas de defensa (proteínas PR, del inglés *Pathogenesis-Related*) que incluyen, entre otras, proteínas antimicrobianas del tipo β-1,3-glucanasas y quitinasas, así como la producción de metabolitos secundarios defensivos (denominados fitoalexinas) y compuestos fenólicos (Conejero V, Bellés JM, García-Breijo, F, Garro R, Hernández Yago J, Rodrigo I, and Vera P (1990). *Signalling in viroid pathogenesis*. RSS Fraser (ed). in: *Recognition and Response in Plant-Virus Interactions* pp 233-261. Springer Verlag, Berlin; Dixon, RA, Harrison, MJ, and Lamb, CJ (1994). *Early events in the activation of plant defense response*. *Ann. Rev. Phytopathol.* 32: 479-501; Dixon, RA (2001). *Natural Products and plant disease resistance*. *Nature*, 411: 843-847; Kombrink E, and Somssich YE (1995). *Defense responses of plants to pathogens*. *Adv. Bot. Res.* 21: 1-34;

Ryals JA, Neuenschwander, UH, Willits, MG, Molina A, Steiner H-Y., Hunt MD (1996). Systemic acquired resistance. *Plant Cell* 8: 1809- 1819; Sticher L, Mauch-Mani B, and Métraux JP (1997). Systemic acquired resistance. *Annu. Rev. Phytopathol.* 35: 235-270; Maleck K, Dietrich RA (1999) Defense on multiple fronts. How do plants cope with diverse enemies? *Trends Plant Sci* 4: 215-219; Mansfield JW (2000) Antimicrobial compounds and resistance. The role of phytoalexins and phytoanticipins. AJ Slusarenko, RSS Fraser and LC Van Loon (eds). In: *Mechanisms of resistance to plant diseases* pp 325-370. Kluwer Academic publishers. Netherlands; Dangl JL, Jones JDG (2001) Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature* 411: 826-833; Pieterse CM, Van Loon LC. (2004) NPR1: the spider in the web of induced resistance signaling pathways. *Curr Opin Plant Biol.* 7: 456-64; De Vos M, Van Oosten VR, Van Poecke RM, Van Pelt JA, Pozo MJ, Mueller MJ, Buchala AJ, Métraux JP, Van Loon LC, Dicke M, Pieterse CM. (2005) Signal signature and transcriptome changes of *Arabidopsis* during pathogen and insect attack. *Mol Plant Microbe Interact.* 18: 923-37; Staal J and Dixelius C (2007). Tracing the ancient origins of plant innate immunity. *Trends Plant Sci.* 12: 334-342).

Existen numerosas referencias bibliográficas en las que se discute sobre la implicación de una serie de metabolitos secundarios como componentes de defensa inducibles y constitutivos de la planta (Metraux JP and Raskin I (1993). *Role of phenolics in plant disease resistance. Biotechnology in Plant Disease Control* 191-209; Dixon, RA (2001). *Natural Products and plant disease resistance. Nature*, 411: 843-847; Singer AC, Crowley D, Thompson IP (2003). *Secondary plant metabolites in phytoremediation and biotransformation. Trends in Biotechnology* 21: 123-130; Kliebenstein, 2004). Su papel defensivo frente a patógenos está bien establecido; en cambio, se conoce menos su posible función en la señalización de la respuesta defensiva inducible (Zhao J, Davis LC, Verpoorte R (2005). *Elicitor signal transduction leading to production of plant secondary metabolites. Biotechnology Advances*, 23: 283-333; Lewis K, and Ausubel FM (2006). *Prospects for plant-derived antibacterials. Nature Biotechnology*, 24: 1504-1507).

A lo largo de los últimos años, se han realizado estudios dirigidos a elucidar la implicación de compuestos del metabolismo secundario en la interacción de plantas de tomate con distintos patógenos. Esto ha permitido detectar cambios concretos de los niveles de un número determinado de metabolitos a lo largo de las infecciones, entre los que cabe destacar la identificación del ácido gentísico (GA) (2,5-dihidroxibenzoico), derivado biosintético del ácido salicílico (SA) (Bellés JM, Garro R, Fayos J, Navarro P, Primo J, Conejero V (1999) *Gentisic acid as a pathogen-inducible signal additional to salicylic acid for activation of plant defenses in tomato. Mol. Plant-Microbe Interact. 12: 227-235*; Bellés J.M, Garro R, Pallás V, Fayos J, Rodrigo I, Conejero, V. (2006) *Accumulation of gentisic acid as associated with systemic infections but not with the hypersensitive response in plant-pathogen interactions. Planta 223: 500-511*; Fayos J, Bellés JM, Lopez-Gresa MP, Primo J, Conejero V (2006). *Induction of gentisic acid 5-O- β -D-xylopyranoside in tomato and cucumber plants infected by different pathogens. Phytochemistry, 67: 142-148*). Asimismo, se han aislado a partir de plantas de tomate varias nuevas amidas derivadas del ácido hidroxicinámico, como respuesta a la infección por la bacteria *Pseudomonas syringae* (Zacarés, L, Lopez-Gresa MP, Fayos J, Primo J, Bellés JM, Conejero V (2008). *Induction of p-coumaroyldopamine and feruloyldopamine, two novel metabolites in tomato by the bacterial pathogen Pseudomonas syringae. Mol. Plant-Microbe Interact. 20: 1439-1448*). Recientemente, también en nuestro laboratorio, se ha estudiado la inducción de varios compuestos fenólicos en plantas de melón y pepino tras la infección por los virus necróticos MNSV y PNRSV, respectivamente (Bellés JM, López-Gresa MP, Fayos J, Pallás V, Rodrigo I, Conejero V. (2008) *Induction of cinnamate 4-hydroxylase and phenylpropanoids in virus-infected cucumber and melon plants. Plant Science 174: 524-533*).

Mediante las actuales técnicas aplicadas en metabolómica se puede investigar de un modo global los metabolitos implicados y sus posibles interacciones en la infección (Sumner LW, Mendes P, Dixon RA. (2003) *Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. Phytochemistry. 62: 817-*

36; Verpoorte, R, Choi, YH, Mustafa, NR, Kim, HK. (2008) *Metabolomics: back to basics. Phytochemistry Reviews* 7: 525-537). Los cambios en los niveles de estos compuestos marcadores del estrés metabólico podrían estar correlacionados con cambios en el transcriptoma y proteoma que podrían ser confirmados mediante el análisis de mutantes (Shulaev V, Cortes D, Miller G, Mittler R. (2008) *Metabolomics for plant stress response. Physiologia Plantarum* 132: 199-208). Es por esto por lo que importantes laboratorios están activamente implicados en la búsqueda y caracterización de metabolitos producidos por las plantas y en el estudio de su papel en la resistencia de las mismas frente a diferentes situaciones de estrés (Von Roepenack-Lahaye E, Newman MA, Schornack S, Hammond-Kosack KE, Lahaye T, Jones JD, Daniels MJ, Dow JM. (2003) *p-Coumaroylnoradrenaline, a novel plant metabolite implicated in tomato defense against pathogens. J Biol Chem.* 278: 43373-83; Hahlbrock K, Bednarek P, Ciolkowski I, Hamberger B, Heise A, Liedgens H, Logemann E, Nurnberger T, Schmelzer E, Somssich IE, Tan J. (2003) *Non-self recognition, transcriptional reprogramming, and secondary metabolite accumulation during plant/pathogen interactions. Proc Natl Acad Sci U S A.* 100: 14569-76; Shadle GL, Wesley SV, Korth KL, Chen F, Lamb C, Dixon RA. (2003) *Phenylpropanoid compounds and disease resistance in transgenic tobacco with altered expression of L-phenylalanine ammonia-lyase. Phytochemistry.* 64: 153-61; Tan J, Bednarek P, Liu J, Schneider B, Svatos A, Hahlbrock K. (2004) *Universally occurring phenylpropanoid and species-specific indolic metabolites in infected and uninfected Arabidopsis thaliana roots and leaves. Phytochemistry* 65: 691-9).

El estudio de estos metabolitos contribuye al conocimiento del sistema defensivo de las plantas frente a patógenos y otros agentes estresantes, tanto en sus aspectos de señalización como en los que se refieren a los componentes de la respuesta final de la planta.

Por otra parte, estas moléculas inducidas tras una infección poseen frecuentemente algún tipo de actividad biológica (antibacteriana, antifúngica,

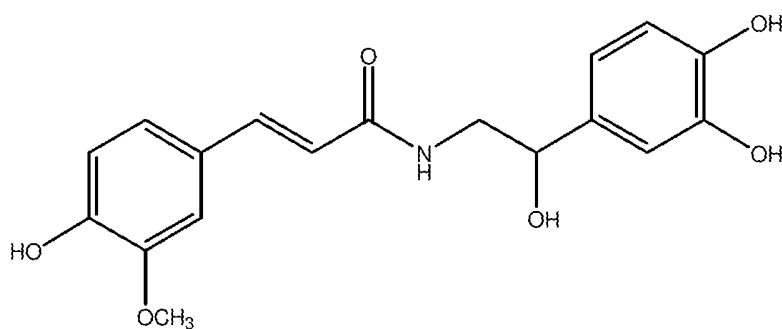
antioxidante o insecticida) generando de este modo compuestos de interés para la industria química, agroquímica, farmacéutica, nutricional o cosmética. Así, los compuestos fenólicos, que son producidos por la plantas en respuesta a estreses bióticos o abióticos, poseen múltiples efectos, tales como su actividad antioxidante (*Niggeweg R, Michael AJ, Martin C (2004) Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid. Nat. Biotechnol. 22: 746-754*). De hecho, las bases moleculares de su acción protectora en la respuesta a estrés se basan precisamente en sus propiedades antioxidantes y de secuestro (*scavenging*) de radicales libres (*Korkina LG (2007). Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health. Cell Mol Biol. 53 (1):15-25*). Tal es el caso del ácido clorogénico (CGA), un flavonoide muy abundante en Solanáceas que se induce tras una infección bacteriana y que resulta ser un potente antioxidante. Además de los compuestos fenólicos, se ha descrito en plantas la presencia de otras sustancias de elevado poder antioxidante como el ácido ascórbico (vitamina C), el tocoferol (vitamina E) o el β -caroteno (provitamina A).

En los últimos años se ha despertado un gran interés por los antioxidantes naturales. La industria alimentaria los emplea porque retrasan la oxidación de lípidos y, por lo tanto, mejoran la calidad nutricional de los alimentos. Asimismo, los antioxidantes poseen propiedades beneficiosas para la salud, entre las que cabe destacar la prevención de las enfermedades coronarias y el cáncer. Por último, se emplean en la industria cosmética como ingredientes naturales activos. (*Kähkönen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS, Heinonen M (1999). Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. J Agric Food Chem. 47 (10):3954-62; Korkina LG (2007). Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health. Cell Mol Biol. 53 (1):15-25*). Asimismo, la obtención de nuevos metabolitos de origen vegetal con propiedades antioxidantes resulta también de máximo interés, en la industria química, y, especialmente, en la industria del caucho, de los polímeros o de la energía.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un novedoso y potente antioxidante de origen natural que mejora de manera extraordinaria los valores obtenidos por otros compuestos antioxidantes conocidos. Además, se describe el procedimiento para su obtención y el uso del mismo como antioxidante en el sector químico, farmacéutico, cosmético, nutricional, entre otros.

Por lo tanto un primer aspecto fundamental de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), feruloilnoradrenalina, que tiene la siguiente estructura:

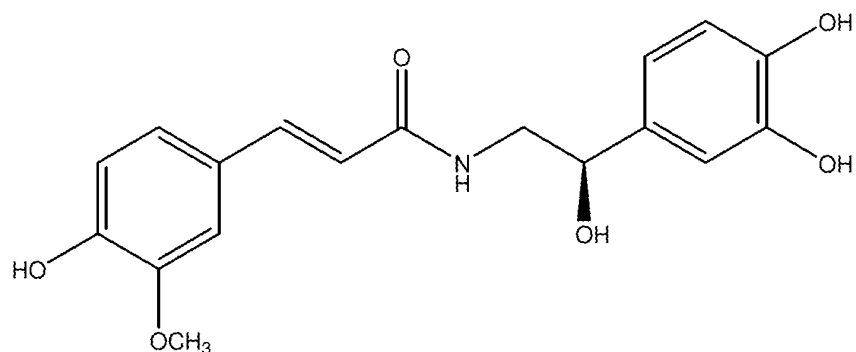


(I)

o cualquiera de sus isómeros, sales, o solvatos.

El compuesto de la presente invención puede incluir isómeros geométricos (denominados *Z/E* o *cis/trans*) y ópticos (denominados *R/S*), dependiendo de la presencia de centros quirales. Cualquiera de los isómeros posibles y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

Según otra realización preferida, el compuesto de la presente invención es la *trans*-feruloilnoradrenalina, es decir, el (*R,E*)-*N*-(2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxietil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acrilamida, de estructura:



El compuesto de la invención puede estar en forma cristalina como compuesto libre o como solvato. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentra el profármaco del compuesto descrito anteriormente. El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye el compuesto derivado del compuesto descrito anteriormente -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumentaría la biodisponibilidad del compuesto cuando se administra a un individuo o que potenciaría la liberación del compuesto en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto en un compartimento biológico. La preparación de dicho profármaco puede

llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, el compuesto, sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto anteriormente descrito, o de sus sales, solvatos o profármacos.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un derivado o un profármaco del mismo, junto con un transportador o carrier farmacéuticamente aceptable, un excipiente o un vehículo, para la administración a un paciente.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además otro principio activo.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones serán aquellos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

El compuesto descrito en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas, cosméticas y nutricionales que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos

fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende el compuesto anteriormente descrito, o una sal, profármaco o solvato del mismo.

En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión

intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Según otra realización preferida, se refiere a una composición cosmética que comprende al menos el compuesto de fórmula (I) o su isómero trans R.

Según otra realización preferida, se refiere a una composición nutricional que comprende al menos el compuesto de fórmula (I) o su isómero trans R.

Un segundo aspecto esencial de la presente invención se refiere a la síntesis química de la feruloilnoradrenalina, más preferiblemente de la trans-feruloilnoradrenalina.

La síntesis química de este compuesto comprende hacer reaccionar mezclando el ácido ferúlico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico) con la noradrenalina (2-[3,4-dihroxifenil]-2-hidroxietilamina) con dimetilformamida, en presencia del catalizador N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), siguiendo el método descrito

en Tanaka H, Takeshi N, Kazuhiko I, Kazuo I (1989) A phenolic amide from *Actinodaphne longifolia*. *Phytochemistry* 289: 2516-2517.

Según una realización preferida, tras hacer reaccionar ambos compuestos con el catalizador, se llevan a cabo las siguientes etapas:

- Dejar reaccionar toda la noche a temperatura ambiente.
- Eliminar los disolventes.
- Realizar una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo.
- Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro.
- Filtrar y evaporar hasta la obtención de un aceite viscoso.
- Purificar el aceite hasta el aislamiento de la feruloilnoradrenalina, mediante una columna de silicagel flash (Merck, 0,040-0,063 mm), utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1).

- El aislamiento final del compuesto se realiza mediante HPLC (Waters 600E) acoplado a un detector PDA en una columna preparativa de fase reversa C18 SymmetryPrep 7 µm (19 x 150 mm, Waters) a temperatura ambiente y en condiciones isocráticas usando una mezcla de MeOH y 1% ácido acético (25:75) a un flujo de 10 ml/min. En estas condiciones el compuesto tiene un tiempo de retención de 28.4 min.

Según otra realización preferida se añaden desde 0,1 a 1 nmol del ácido ferúlico, preferiblemente desde 0,3 a 0,7 nmoles y más preferiblemente 0,5 nmoles.

Según otra realización preferida se añaden desde 0,3 a 1,2 nmoles de la noradrenalina, preferiblemente desde 0,5 a 0,8 nmoles y más preferiblemente 0,65 nmoles.

Según otra realización preferida, el ácido ferúlico y la noradrenalina se mezclan en una cantidad de dimetilformamida (DMF) desde 10 a 3 ml, preferiblemente desde 15 a 25 ml y más preferiblemente en 20 ml.

Según otra realización preferida, se añade una cantidad del catalizador (DCC) desde 0,3 a 1,2 nmol en desde 2 a 7 ml de DMF, preferiblemente desde 0,6 a 0,9 nmol en desde 3,5 a 5,7 ml de DMF, preferiblemente 0,8 nmol en 5 ml de DMF.

Un cuarto aspecto esencial de la presente invención se refiere al uso de la feruloilnoradrenalina, más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, como antioxidante.

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa en la fabricación de un medicamento.

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa para la fabricación de un cosmético.

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa como aditivo en alimentos funcionales.

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa para la fabricación de un alimento funcional.

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa como bloqueador de radicales libres

Según otra realización preferida, la feruloilnoradrenalina, y más preferiblemente la *trans*-feruloilnoradrenalina, se usa como antioxidante en la industria química del caucho, de los polímeros y de la energía.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades

farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

En la presente invención se entiende como "alimento funcional", un alimento que posee un efecto beneficioso sobre la salud. Del mismo modo, el término alimento funcional puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades funcionales son el aceite de oliva, el vino tinto, el brócoli, la soja etc. Los alimentos funcionales son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como alimento funcional, también se clasifican así a algunos suplementos nutricionales, como por ejemplo ácidos grasos como los omega-3 derivados del aceite de pescado y de algunos vegetales o los antioxidantes y vitaminas.

En la presente invención se entiende como "cosmético" a aquellas preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticas o sus mezclas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano: piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y membranas mucosas de la cavidad oral, con el objeto exclusivo o principal de higienizarlas, perfumarlas, cambiarles su apariencia, protegerlos o mantenerlos en buen estado y /o corregir olores corporales.

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

EJEMPLOS

A continuación se describen algunos ejemplos de aplicación del procedimiento descrito que se proporcionan a modo de ilustración y no tienen el propósito de limitar la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de la *trans*-feruloilnoradrenalina

La *trans*-feruloilnoradrenalina se sintetizó químicamente en el laboratorio con el fin de verificar su identidad y proceder al estudio de sus propiedades, se sintetizó mediante la reacción de los ácidos *p*-cumárico (ácido 4-hidroxicinámico) y ferúlico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico) con noradrenalina (2-[3,4-dihidroxifenil]-2-hidroxietilamina), en presencia del catalizador N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), siguiendo el método descrito por *Tanaka H, Takeshi N, Kazuhiko I, Kazuo I (1989) A phenolic amide from Actinodaphne longifolia. Phytochemistry 289: 2516-2517.* Se mezclaron 0,5 nmol del correspondiente ácido y 0,65 nmol de la correspondiente amina, en 20 mL de dimetilformamida (DMF). A continuación se añadió una solución del catalizador DCC (0,8 nmol / 5 mL de DFM). La reacción se dejó toda la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar los disolventes, se realizó una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta la obtención de un aceite viscoso. Dicho aceite se purificó hasta el aislamiento de la correspondiente amida, mediante una columna de silicagel flash (Merck, 0,040-0,063 mm), utilizando como fase móvil una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (1:1).

Ejemplo 2: Caracterización de la *trans* feruloilnoradrenalina (*trans*-FNA)

La caracterización estructural de la *trans*-FNA se realizó usando los siguientes equipos:

La rotación óptica se midió con un polarímetro digital Jasco DIP370. Los espectros UV se obtuvieron usando un espectrofotómetro Shimadzu UV-

2101PC. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como los espectros de RMN de 2D ^1H - ^1H COSY, HSQC y HMBC RMN se realizaron en un espectrómetro RMN Bruker AV300MHz. La multiplicidad de las señales del ^{13}C se asignó mediante experimentos DEPT realizados en el mismo. Los datos de masas de alta resolución se obtuvieron mediante un espectrómetro MicromassQ-TOFMicro acoplado a un UPLC-PDA Waters Acquity.

Compuesto 2, *trans*-FNA: Polvo blanco; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +40.9^\circ$ (c 1.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 290 (1.10), 318 (1.25) nm; ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz); δ 7.45 (1H, d, $J=15.7$, H-7), 7.12 (1H, d, $J=1.8$, H-2), 7.02 (1H, dd, $J=8.1$, 1.8, H-6), 6.85 (1H, d, $J=1.5$, H-2'), 6.79 (1H, d, $J=8.1$, H-5), 6.76 (1H, d, $J=8.2$, H-5'), 6.73 (1H, dd, $J=8.2$, 1.5, H-6'), 6.46 (1H, d, $J=15.7$, H-8), 4.65 (1H, dd, $J=7.7$, 4.9, H-7'), 3.88 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, dd, $J=13.5$, 4.9, H8'a), 3.42 (1H, dd, $J=13.5$, 7.7, H8'b); ^{13}C NMR (MeOH- d_4 75 MHz); δ 169.9 (C, C-9), 149.9 (C, C-4), 149.3 (C, C-3), 146.9 (C, C-3'), 146.3 (C, C-4'), 142.3 (CH, C-7), 135.6 (C, C-1'), 128.3 (C, C-1), 123.3 (CH, C-6), 118.8 (CH, C-8), 118.7 (CH, C-6'), 116.5 (CH, C-5), 116.2 (CH, C-5'), 114.5 (CH, C-2'), 111.6 (CH, C-2), 73.6 (CH, C-7'), 55.2 (OCH₃), 47.2 (CH₂, C-8'); HRESIMS m/z 344.1118 [M-H]⁻ (calculado para C₁₈H₁₈NO₆, 344.1134).

Ejemplo 3: Estudio de la actividad antioxidante de la *trans*-feruloilnoradrenalina

En el presente ejemplo de realización se ha estudiado la capacidad antioxidante de *trans* HCAA, formadas en este caso por los ácidos *p*-cumárico y ferúlico con noradrenalina y octopamina. Dicha actividad antioxidante fue evaluada mediante el ensayo basado en la inactivación del radical libre estable 2,2-difenil-1-picrilhidracil (DPPH) (Hirota A, Morimitsu Y, Hojo H (1997). *New antioxidative indophenol-reducing phenol compounds isolated from Mortierella sp. fungus. Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 61: 647-650). También se evaluaron el CGA y la rutina junto a su aglicona quercetina, empleadas como moléculas de referencia, ya que su elevada actividad antioxidante ha sido probada con anterioridad (Niggeweg R, Michael AJ, Martin C (2004) *Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid*.

Nat. Biotechnol. 22: 746-754; Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn D EC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM (2001) *Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications American Journal of Clinical Nutrition* 74: 418-425). La tabla 1 muestra los resultados obtenidos. Para la realización del ensayo se mezclaron 2 mL de una disolución etanólica del compuesto ensayado a diferentes concentraciones, con 1 mL de una disolución de DPPH 0,5 mM (disuelto en etanol) y 2 mL de acetato sódico 0,1 M (pH 5.5). Después de mantener la mezcla en agitación a 25°C durante 30 min, se realizó una medida de la absorbancia a 517 nm en un espectrofotómetro JENWAY 6305 (Alfaro C, Urios A, González MC, Moya P, Blanco M (2003) *Screening for metabolites from Penicillium novae-zeelandiae displaying radical-scavenging activity and oxidative mutagenicity: isolation of gentisyl alcohol. Mutat. Res.* 539: 187-194). La capacidad de inactivación del radical libre DPPH por parte de cada producto ensayado, se expresó como la concentración de producto necesaria para reducir al 50% la absorbancia del DPPH a 517 nm (ED₅₀). Como control positivo se utilizó hidroxitolueno butilado (BHT), un importante antioxidante sintético (E-321) utilizado como aditivo alimentario. Los datos obtenidos representan la media de tres experimentos independientes.

Compuesto	ED ₅₀ (µM)
ácido clorogénico	26,00 ± 0,05
rutina	20,64 ± 0,08
quercetina	14,56 ± 0,03
<i>p</i> -ácido cumárico	>200
ácido ferúlico	44,92 ± 0,06
noradrenalina	24,10 ± 0,16
octopamina	>200
<i>p</i> -cumaroilnoradrenalina	43,32 ± 0,49
<i>p</i> -cumaroiloctopamina	> 200
feruloilnoradrenalina	7,92 ± 0,01
feruloiloctopamina	81,11 ± 0,08
BHT	61,13 ± 0,02

Tabla 1. Cuantificación de la capacidad antioxidante *in vitro* de ácido clorogénico, rutina, quercetina y las HCAA, así como de sus precursores.

Los valores de la tabla representan la concentración de compuesto (μM) necesaria para reducir a la mitad la absorbancia del DPPH (ED_{50}). Valores menores de ED_{50} indican mayor poder antioxidante. Como control del experimento se utilizó el antioxidante comercial BHT.

Comparando los valores obtenidos para cada compuesto con el control se observa, efectivamente, que el CGA y la rutina poseen elevada actividad antioxidante. En cuanto a las HCAA, hay que destacar las amidas derivadas de la noradrenalina (*trans-p*-CNA y *trans*-FNA), pues muestran una capacidad antioxidante superior al control. Concretamente, la *trans*-FNA presenta un valor muy bajo de ED_{50} , lo que supone una actividad antioxidante muy elevada, aproximadamente 8 veces mayor al antioxidante comercial BHT utilizado como referencia. Una vez observada la gran actividad antioxidante de la *trans*-FNA ($\text{ED}_{50} = 7,92 \pm 0,01$), se comparó frente a la de otros potentes y conocidos antioxidantes de origen natural como el ácido gentísico, el ácido ascórbico (vitamina C), el tocoferol (vitamina E) y el resveratrol (antioxidante presente en el vino), mostrando una eficacia muy superior.

Compuesto	ED_{50} (μM)
feruloilnoradrenalina	$7,92 \pm 0,01$
tocoferol	$31,27 \pm 0,71$
ácido gentísico	$66,62 \pm 0,11$
ácido ascórbico	$73,52 \pm 0,28$
resveratrol	$112,99 \pm 1,53$

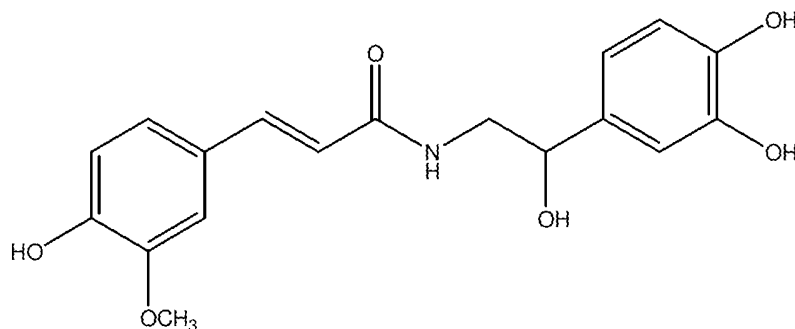
Tabla 2. Cuantificación de la capacidad antioxidante *in vitro* de feruloilnoradrenalina frente a diferentes antioxidantes naturales.

Los valores de la tabla representan la concentración de compuesto (μM) necesaria para reducir a la mitad la absorbancia del DPPH (ED_{50}), así que valores menores de ED_{50} indican mayor poder antioxidante.

Como se puede observar en la tabla 2, la capacidad antioxidante de la *trans*-FNA supera en más de 4 veces la de la vitamina E, comúnmente utilizada como conservante en la industria alimentaria, 10 veces superior a la de la vitamina C y supera en más de un orden de magnitud al conocido antioxidante del vino, resveratrol.

REIVINDICACIONES

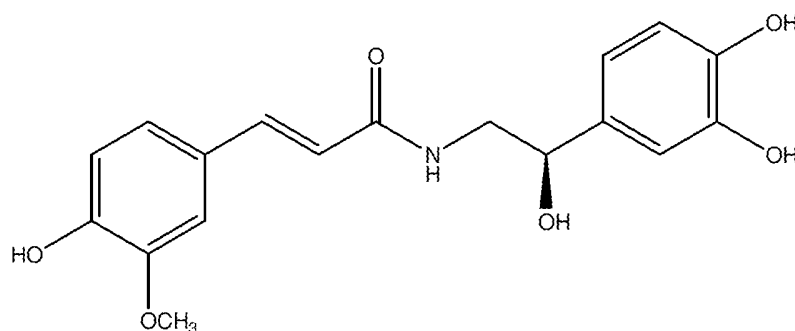
1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

o cualquiera de sus isómeros, sales, o solvatos del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona el isómero *trans* y *R*:



3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso como medicamento.
4. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o sus sales, solvatos o prodrugas, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende además otro principio activo.

6. Composición cosmética que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.
7. Composición nutricional que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.
8. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el ácido ferúlico con la noradrenalina en dimetilformamida, en presencia del catalizador N, N'-diciclohexilcarbodiimida.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, donde tras hacer reaccionar el ácido ferúlico con la noradrenalina, se llevan a cabo las siguientes etapas:
 - a. dejar reaccionar toda la noche a temperatura ambiente;
 - b. eliminar los disolventes;
 - c. realizar una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo;
 - d. secar la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro;
 - e. filtrar y evaporar hasta la obtención de un aceite viscoso;
 - f. purificar el aceite hasta el aislamiento de la trans-feruloilnoradrenalina, mediante una columna de silicagel flash, utilizando como fase móvil una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (1:1); y
 - g. aislamiento mediante HPLC acoplado a un detector PDA en una columna preparativa de fase reversa C18 SymmetryPrep 7 μm (19 x 150 mm, Waters) a temperatura ambiente y en condiciones isocráticas usando una mezcla de MeOH y 1% ácido acético (25:75) a un flujo de 10 ml/min.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, donde se añaden desde 0,1 a 1 nmol del ácido ferúlico, preferiblemente desde 0,3 a 0,7 nmoles y más preferiblemente 0,5 nmoles.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde se añaden desde 0,3 a 1,2 nmoles de la noradrenalina, preferiblemente desde 0,5 a 0,8 nmoles y más preferiblemente 0,65 nmoles.
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde el ácido ferúlico y la noradrenalina se mezclan en una cantidad de dimetilformamida (DMF) de desde 10 a 3 ml, preferiblemente desde 15 a 25 ml y más preferiblemente en 20 ml.
13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde se añade una cantidad del catalizador desde 0,3 a 1,2 nmol en desde 2 a 7 ml de DMF, preferiblemente desde 0,6 a 0,9 nmol en desde 3,5 a 5,7 ml de DMF, preferiblemente 0,8 nmol en 5 ml de DMF.
14. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, como antioxidante.
15. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la fabricación de un medicamento.
16. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para la fabricación de un cosmético.
17. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, como aditivo en alimentos funcionales.
18. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para la fabricación de un alimento funcional.
19. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, como bloqueador de radicales libres.

20. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, como antioxidante en la industria química,

21. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, como antioxidante en la industria del caucho o de los polímeros.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C235/34 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

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, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20070183996 A1 (OKOMBI ET AL) 09.08.2007, claim 1 and 16	1-21
A	ZACARES, L. ET AL: "Induction of p-coumaroyldopamine and feruloyldopamine, two novel metabolites, in tomato by the bacterial pathogen pseudomonas syringae". Molecular Plant-Microbe interactions, 2007, vol. 20, n° 11, pages 1439-1448, table 1.	1-21
A	KÄHKÖNEN, M.P. ET AL.: "Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compound". J. Agric. Food. Chem. 1999, vol. 47, pages 3954-3962, the whole document.	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
05/08/2011

Date of mailing of the international search report
(23/08/2011)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

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

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070269

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KORKINA, L.G.: "Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health". Cellular and Molecular Biology, 2007, vol. 53, n° 1, pages 15-25, the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070269

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2007183996 A	09.08.2007	GB2431876 AB KR20070049582 A FR2892923 AB DE102006052963 A JP2007131622 A ES2292362 AB GB2465703 AB	09.05.2007 11.05.2007 11.05.2007 16.05.2007 31.05.2007 01.03.2008 02.06.2010

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070269

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C235/34 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

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, BIOSIS, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 20070183996 A1 (OKOMBI ET AL) 09.08.2007, Reivindicacion 1 y 16	1-21
A	ZACARES, L. ET AL: "Induction of p-coumaroyldopamine and feruloyldopamine, two novel metabolites, in tomato by the bacterial pathogen pseudomonas syringae". Molecular Plant-Microbe interactions, 2007, vol. 20, nº 11, páginas 1439-1448, tabla 1.	1-21
A	KÄHKÖNEN, M.P. ET AL.: "Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compound". J. Agric. Food. Chem. 1999, vol. 47, páginas 3954-3962, todo el documento.	1-21

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:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"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).

"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.

"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.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"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.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
05/08/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
23-AGOSTO-2011 (23/08/2011)

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070269

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	KORKINA, L.G.: "Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health". Cellular and Molecular Biology, 2007, vol. 53, nº 1, páginas 15-25, todo el documento	1-21

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2011/070269

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2007183996 A	09.08.2007	GB2431876 AB	09.05.2007
		KR20070049582 A	11.05.2007
		FR2892923 AB	11.05.2007
		DE102006052963 A	16.05.2007
		JP2007131622 A	31.05.2007
		ES2292362 AB	01.03.2008
		GB2465703 AB	02.06.2010
-----	-----	-----	-----