

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 915**

21 Número de solicitud: 201100639

51 Int. Cl.:

C07C 321/10	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07C 321/20	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07C 335/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07C 391/00	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/095	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/10	(2006.01)		
A61K 31/17	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)		

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:
03.06.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:
14.12.2012

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
14.12.2012

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (50.0%)
OTRI-PABELLÓN DE BRASIL, PASEO DE LAS
DELICIAS SN
41012 SEVILLA, ES y
INSTITUTO DE LA GRASA (CSIC) (50.0%)

72 Inventor/es:

FERNÁNDEZ-BOLAÑOS GUZMÁN, Jose Maria;
MAYA CASTILLA, Inés;
LÓPEZ GARCIA, Maria Angeles;
FERNÁNDEZ-BOLAÑOS GUZMÁN, Juan;
RODRIGUEZ GURIÉRREZ, Guillermo y
GÓMEZ CARRETERO, Antonio

54 Título: **COMPUESTOS BIOACTIVOS POLIFENÓLICOS CONTENIENDO AZUFRE O SELENIO Y SUS USOS**

57 Resumen:

Compuestos bioactivos polifenólicos conteniendo azufre o selenio y sus uso.

La invención se refiere a compuestos que contienen al menos un grupo polifenol y azufre o selenio y sus usos como antioxidantes y captadores de radicales libres. Además, se refiere a las composiciones farmacéuticas, nutracéuticas y cosméticas que los incluyen.

ES 2 392 915 A1

DESCRIPCIÓN

**COMPUESTOS BIOACTIVOS POLIFENÓLICOS CONTENIENDO AZUFRE
O SELENIO Y SUS USOS**

5 La presente invención se refiere a unos compuestos que contienen al menos un grupo polifenol y azufre o selenio y sus usos como potentes antioxidantes y captadores de radicales libres, y por tanto de aplicación en la industria alimentaria, industria cosmética e industria farmacéutica. Por tanto, la presente invención se enmarca en el campo químico-farmacéutico.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

Los polifenoles son una amplia familia de compuestos que se encuentran, entre otros alimentos, en la fruta, la verdura, el vino, el té, el cacao y el aceite de oliva virgen extra y que muestran una marcada actividad
15 antioxidante. Uno de los polifenoles más abundantes y más efectivos como antioxidante y atrapador de radicales libres es el hidroxitirosol, 2-(3,4-dihidroxifenil)etanol, un polifenol que predomina en el olivo (*Olea europea*), y que muestra una contrastada actividad en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, cáncer,
20 enfermedades neurodegenerativas, diabetes u osteoporosis.

El hidroxitirosol muestra actividad anticancerígena, previene de la degeneración macular relacionado con la edad, actúa como fotoprotector evitando el daño inducido por la radiación ultravioleta, y presenta actividad
25 como anti-inflamatorio. También presenta actividad antimicrobiana frente a patógenos, como el *Helicobacter pylori* y el *Mycoplasma neoide*. También posee actividad anti-VIH.

Por otro lado, el azufre es un elemento químico esencial, ya que compuestos
30 que contienen azufre como aminoácidos, proteínas, enzimas y micronutrientes poseen importantes funciones en la bioquímica celular. Los compuestos organosulfurados naturales se encuentran frecuentemente en

vegetales, particularmente en los vegetales *Allium* y *Cruciferous*. En especial ajo, cebolla, cebolleta, cebollinos y puerro son ricos en dialil sulfuro, dialil disulfuro, dialil trisulfuro, S-alil-L-cisteina sulfóxido y ajoeno. El brócoli, la col y las coles de Bruselas son ricas en sulforafano.

5

Además, se ha estudiado la influencia de los compuestos sulfurados en la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatorias y cáncer, habiéndose comprobado cómo ciertos compuestos organosulfurados presentan propiedades antioxidantes (Battin, Erin E.; Brumaghim, Julia L. *Cell Biochem. Biophys.* 2009, 55, 1-23), antiaterosclerótica, antiproliferativa, antibacteriana, inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la presión sistólica de la sangre y reducción de los niveles de colesterol (Vazquez-Prieto, M. A.; Miatello, R. M. *Mol. Aspects Med.* 2010, 31, 540-545). Por ejemplo, el sulfuro de bis[2-(3,4-dihidroxifenil)etilo] ha sido descrito como un agente terapéutico útil para la nefritis.

10

15

20

25

30

En derivados organoselénicos, estudios epidemiológicos y clínicos en humanos, así como ensayos de laboratorio, apoyan el papel protector del selenio frente al desarrollo del cáncer. Los resultados han demostrado que un suplemento de selenio en la dieta inhibe la proliferación de células cancerígenas, induce la apoptosis de las células tumorales, suprime la metástasis en animales y reduce en humanos el riesgo de cáncer de próstata, de pulmón, de mama y colorrectal. Se ha demostrado que tanto la dosis, como la forma química en la que se administre el selenio, son factores críticos en la respuesta celular. Existen evidencias de que muchas de las numerosas actividades que tiene el selenio en los sistemas biológicos se deben a su capacidad de actuar como antioxidante (Naithani, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2008, 8, 657-668). Los selenocompuestos han mostrado una mayor actividad anticancerígena en comparación con sus isómeros de azufre.

Las selenoureas son compuestos de interés tanto desde el punto de vista biológico como sintético. En relación con su actividad biológica, se ha descrito el uso de selenoureas como agentes despigmentantes, debido a su capacidad de inhibición de la tirosinasa, como atrapadores de radicales superóxido y como potenciales agentes radioprotectores. El método más utilizado para la obtención de selenoureas es la reacción de isoselenocianatos con aminas.

Determinados selenuros y diselenuros han mostrado actividad antioxidante, antinociceptiva, antiinflamatoria y antidepresiva. En concreto, el diselenuro de difenilo (PhSe-SePh) inhibe la peroxidación lipídica, actúa como antinociceptivo, antiulceroso, ansiolítico, antiinflamatorio y antidepresivo, y tiene efecto neuroprotector e hipoglucémico. Dicho compuesto y otros análogos han exhibido actividad hemolítica y genotóxica en células del plasma humano.

El campo de aplicación de este tipo de compuestos con poder antioxidante, es tan amplio que puede ser de interés la búsqueda de compuestos alternativos o que tengan propiedades mejoradas a los anteriormente citados.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos cuya estructura resulta de la combinación de la función polifenólica (monohidroxi, dihidroxi o polihidroxi fenólicas, por ejemplo hidroxitirosilo) con grupos funcionales conteniendo azufre y/o selenio, dando lugar a estructuras tales como tiol, disulfuro, tioacetato, tiourea, selenuro, diselenuro, selenonio y selenourea, para la potenciación y mejora de la actividad biológica de polifenoles. Estos compuesto mejoran de forma notable las propiedades como antioxidante y secuestrante de radicales libres en distintos sistemas y matrices, por ejemplo en medio acuoso, medio lipófilo, en emulsión y en células microsomales.

Los compuestos de la presente invención también han mostrado actividad como inhibidores de la tirosinasa, implicada en reacciones de pardeamiento enzimático.

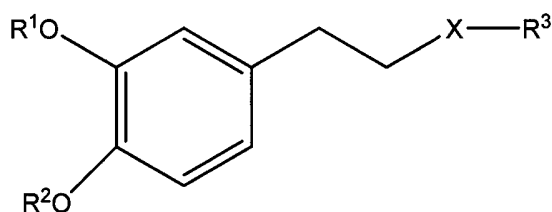
5

Los compuestos de la invención son potentes antioxidantes y captadores de radicales libres y de esta manera son útiles para su aplicación en los siguientes sectores de actividad: industria alimentaria, industria cosmética e industria farmacéutica. En concreto para la industria farmacéutica, el uso de estos compuestos irá encaminado a la obtención de nuevos fármacos o formulaciones que los contengan, y serían útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, y tumorales; además como antiinflamatorios, antimicrobianos y antivirales.

15 Dentro de la industria alimentaria pueden ser útiles para la formulación de alimentos funcionales o como aditivos para prevenir el deterioro del alimento mejorando sus propiedades físico-químicas, organolépticas o nutricionales. Y en la industria cosmética, estos compuestos podrán utilizarse como componentes de cremas solares y antienvjecimiento por su capacidad de captación de radicales libres.

20

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) para la elaboración de una composición antioxidante o como oxidante:



25

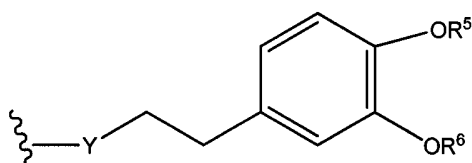
(I)

donde: R¹ y R² son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo (C₁-C₄) o acetilo

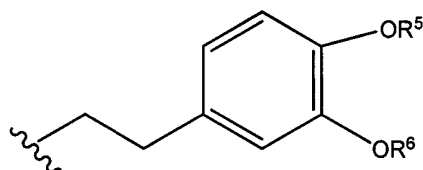
(-COCH₃). Preferiblemente R¹ y/o R² son hidrógeno, metilo o acetilo y más preferiblemente R¹ y R² son hidrógeno.

R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acetilo, -C(=Z)-NH-R⁷, el grupo de fórmula (II) o el grupo de fórmula (III):

5



(II)



(III)

10 X se selecciona de entre S, Se, NH o X'-R⁴; donde X' es S o Se y R⁴ es el grupo de fórmula (III);

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acetilo. Preferiblemente R⁵ y/o R⁶ son hidrógeno, metilo o acetilo;

15 Y es S o Se;

Z es S o Se; y

R⁷ se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), fenilo (-C₆H₅), sustituido o sin sustituir o bencilo (-CH₂-C₆H₅), sustituido o sin sustituir.

20 El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, sustituidas o no sustituidas, en el caso de R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente se selecciona de entre un alquilo C₁-C₂, más preferiblemente el grupo alquilo es un metilo y en el caso de R⁷ tienen de 1 a 18 átomos de carbono, preferiblemente se
 25 selecciona de entre un alquilo C₁-C₉, más preferiblemente el grupo alquilo es un butilo. Ejemplos de grupos alquilo, pero sin limitarse, son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo o sec-butilo. Opcionalmente el grupo alquilo puede estar sustituido.

Por "fenilo" se entiende al grupo $-C_6H_5$, que puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente, preferiblemente está sustituido con un sustituyente y más preferiblemente el sustituyente estaría en posición para. Los sustituyentes pueden ser seleccionados de lista que comprende, pero no limita, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alcoxilo, amina, tiourea o selenourea, y estos sustituyentes a su vez pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente los sustituyentes son hidrógeno, alquilo como se ha definido anteriormente y alcoxilo.

10

Por "bencilo" se entiende el grupo $(-CH_2-C_6H_5)$, que puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo fenilo sustituido puede estar sustituido con al menos un sustituyente que se puede ser seleccionados de lista que comprende, pero no limita, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alcoxilo, amina, tiourea o selenourea, y estos sustituyentes a su vez pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente el grupo bencilo no está sustituido.

15

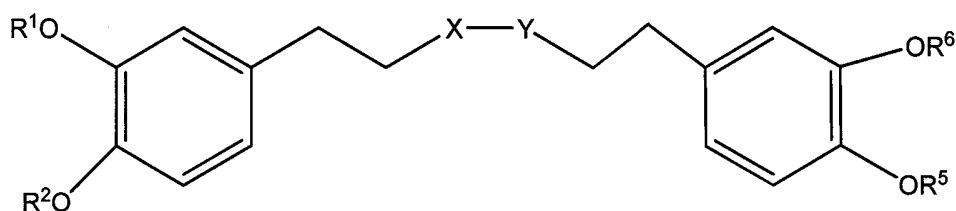
Por "alcoxilo" se entiende el grupo $-ORa$, donde Ra es un grupo alquilo (C_1-C_4) como el descrito anteriormente. Preferiblemente el alcoxilo es metoxilo.

20

En una realización preferida X es S o Se , y más preferiblemente R^3 es hidrógeno, acetilo.

25

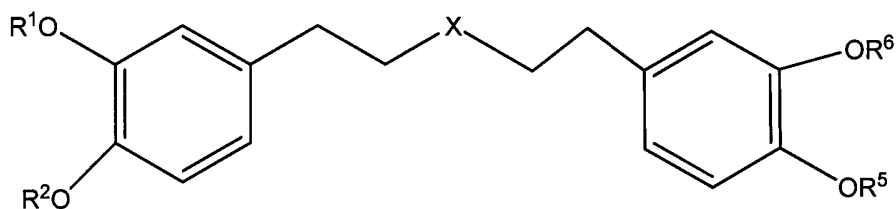
En otra realización preferida X es S o Se y R^3 es el grupo de fórmula (II), dando lugar al compuesto (Ia):



(Ia)

donde: R^1 , R^2 , R^5 , R^6 e Y se han definido anteriormente.

En otra realización preferida X es S o Se y R^3 es el grupo de fórmula (III), dando lugar al compuesto (Ib):

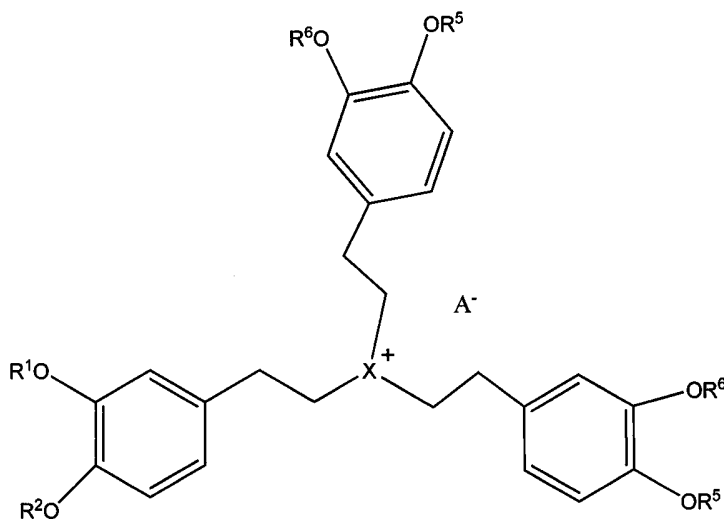


5

(Ib)

donde: R^1 , R^2 , R^5 , R^6 se han definido anteriormente.

En otra realización preferida, X es $X'-R^4$ y más preferiblemente R^3 es el grupo de fórmula (III), dando lugar al compuesto de fórmula (Ic):



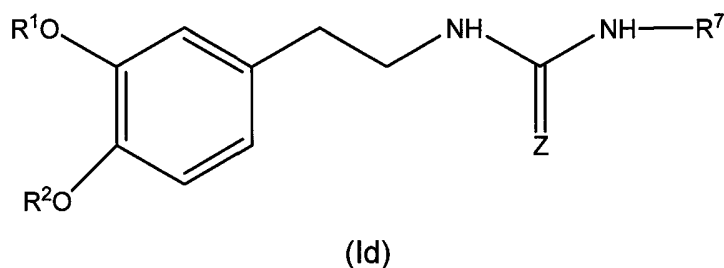
(Ic)

donde: X' , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 se han definido anteriormente, R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes entre sí o entre los R^3 y R^4 a los que pertenecen. A es un anión que preferiblemente es un halógeno y aun más preferiblemente el anión es de bromo. Aún más preferiblemente X' es Se .

15

En otra realización preferida X es NH , más preferiblemente R^3 es el grupo - $C(=Z)-NH-R^7$ dando lugar a un compuesto de fórmula (Id):

20



donde: Z, R¹, R² y R⁷ se han definido anteriormente. Preferiblemente cuando
 5 Z es S, R⁷ se selecciona de entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por al menos
 un grupo alquilo (C₁-C₄) o bencilo, más preferiblemente R⁷ se selecciona de
 entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por un metilo o bencilo. Cuando Z es Se,
 preferiblemente R⁷ es un fenilo, sustituido o sin sustituir, más
 10 preferiblemente el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido por un
 grupo alquilo (C₁-C₄) o un grupo alcoxilo, tal y como se han definido
 anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto se selecciona de la lista que
 comprende:

- 15 4-(2-Acetiltioetil)-1,2-diacetoxibenceno (8)
 4-(2-Sulfaniletíl)benceno-1,2-diol (10)
 Disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenetilo) (11)
 Diselenuro de bis (3,4-dihidroxifenetilo) (13)
 Bromuro de tris(3,4-dihidroxifenetíl)selenonio (17)
 20 1-Butil-3-(3,4-dihidroxifenetíl) tiourea (24)
 1-(3,4-Dihidroxifenetíl)-3-(p-tolil) tiourea (25)
 1-Bencil-3-(3,4-dihidroxifenetíl)tiourea (26)
 1-Fenil-3-(3,4-dihidroxifenetíl) tiourea (27)
 1-(3,4-Dihidroxifenetíl)-3-fenil selenourea (31)
 25 1-(3,4-Dihidroxifenetíl)-3-(p-tolil) selenourea (32)
 1-(3,4-Dihidroxifenetíl)-3-(p-metoxifenil) selenourea (33)
 Diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) (12)
 Selenuro de bis (3,4-dimetoxifenetilo) (15)
 Diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) (16) o

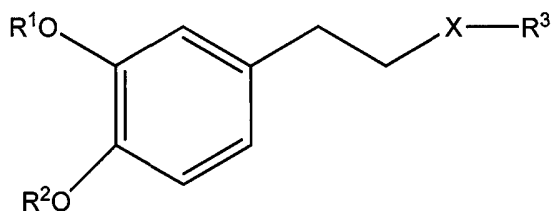
Bromuro de tris (3,4-diacetoxifenetil)selenonio (18).

Los compuestos de la invención descritos anteriormente al poseer propiedades antioxidantes se puede utilizar como aditivos para alimentos, para la elaboración de una composición farmacéutica, alimenticia, 5 nutracéutica o cosmética. Además, debido a sus propiedades estos compuestos se pueden utilizar como bloqueadores de radicales libres.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente, para la elaboración de un medicamento. 10

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I), descrito anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias, tumorales, neurodegenerativas, relacionadas con la coagulación sanguínea actuando como antiagregante plaquetarios, como por ejemplo pero sin limitarse trombosis o enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio, infecciosas, actuando como agente antimicrobianos o antivirales, 15 o para su uso como inhibidor de tirosinasa. 20

Otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula general (I):

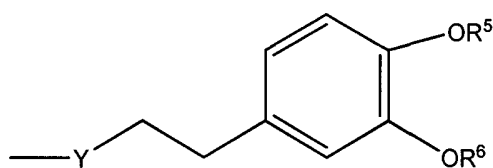


donde: R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo (C_1 - C_4) o acetilo

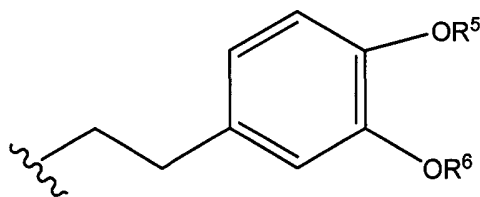
(-COCH₃). Preferiblemente R¹ y/o R² son hidrógeno, metilo o acetilo y más preferiblemente R¹ y R² son hidrógeno.

R³ se selecciona de entre -C(=Z)-NH-R⁷, el grupo de fórmula (II) o el grupo de fórmula (III):

5



(II)



(III)

10 X se selecciona de entre S, Se, NH o X'-R⁴; donde X' es S o Se y R⁴ es el grupo de fórmula (III);

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acetilo. Preferiblemente R⁵ y/o R⁶ son hidrógeno, metilo o acetilo;

15

Y es S o Se;

Z es S o Se; y

R⁷ se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₈), fenilo (-C₆H₅), sustituido o sin sustituir o bencilo (-CH₂-C₆H₅), sustituido o sin sustituir.

20

En una realización preferida el compuesto de la invención puede ser un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), tal y como se ha definido anteriormente.

25

En otra realización preferida, el compuesto de la invención se selecciona de la lista que comprende:

Disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenetilo) (11)

Diselenuro de bis (3,4-dihidroxifenetilo) (13)

Bromuro de tris(3,4-dihidroxifenetil)selenonio (17)

1-Butil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (24)

- 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-tolil) tiourea (25)
1-Bencil-3-(3,4-dihidroxifenetil)tiourea (26)
1-Fenil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (27)
1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-fenil selenourea (31)
5 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-tolil) selenourea (32)
1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-metoxifenil) selenourea (33)
Diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) (12)
Selenuro de bis (3,4-dimetoxifenetilo) (15)
Diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) (16) o
10 Bromuro de tris (3,4-diacetoxifenetil)selenonio (18).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente.

- 15 En una realización preferida la composición es una composición alimentaria, nutracéutica, cosmética o farmacéutica.

En la presente invención se entiende como “nutracéutica” o “alimento funcional”, a aquellos alimentos que son elaborados no sólo por sus características nutricionales sino también por poseer un efecto beneficioso sobre la salud, es decir, que pueden cumplir una *función específica* como puede ser el mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc., en
20 este caso concreto un antioxidante.
25

Por “alimento” entendemos cualquier composición líquida, sólida o semisólida apta para el consumo humano o animal.

- 30 Cuando tenemos una composición farmacéutica, esta composición además puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición también puede contener otro principio activo.

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

5

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

10

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de las enfermedades descritas anteriormente en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de la invención. Preferiblemente, la administración de la composición se puede realizar por vía oral, nasal, tópica o parenteral, más preferiblemente por vía oral, tópica o parenteral.

15

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

20

25

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

30

y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

5

FIG. 1.- Representa el efecto inhibitor de la actividad tirosinasa del diselenuro, compuesto **13**, utilizando tirosina como sustrato.

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1.- Síntesis de los compuestos de la invención.

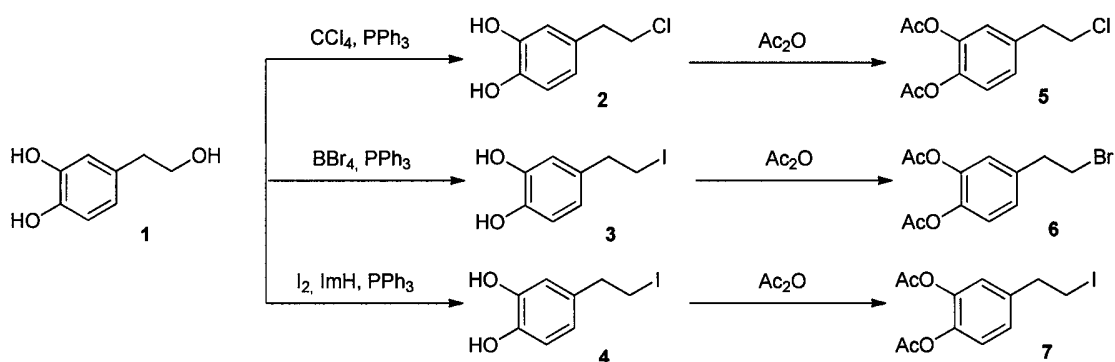
A continuación se muestran a modo de ejemplo ilustrativo y no limitativo, algunas rutas sintéticas para obtener los compuestos derivados del hidroxitirosol.

15

Ejemplos de síntesis de tioderivados del hidroxitirosol (1).

Se han preparado los derivados **2**, **3** y **4** por reacción de hidroxitirosol con CCl_4 y PPh_3 , CBr_4 y PPh_3 , y una mezcla de I_2 , PPh_3 e imidazol, respectivamente (Esquema 1). Así mismo, se han preparado sus correspondientes derivados acetilados **5**, **6** y **7**, por tratamiento con Ac_2O (Esquema 1).

20

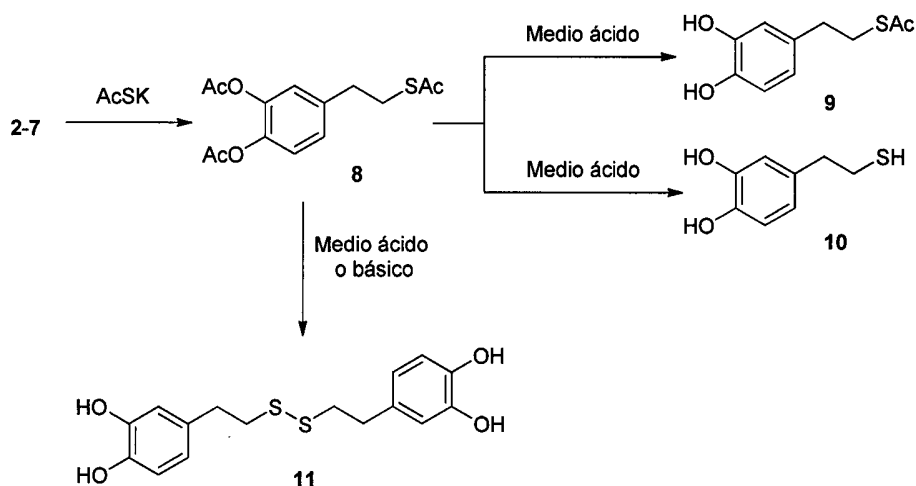


Esquema 1

Siendo Ph fenilo, Ac acetilo e ImH imidazol.

Se llevó a cabo la introducción del átomo de azufre por tratamiento con AcSK de los haloderivados 2-7 (Esquema 2).

5

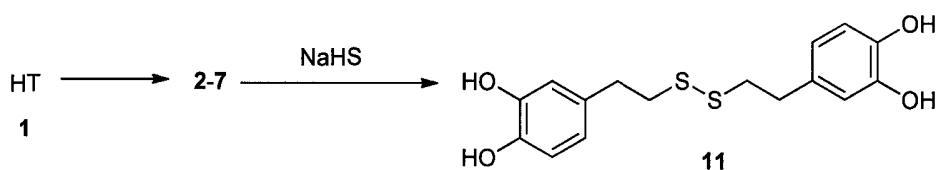
**Esquema 2**

La des-O-acilación de 4-(2-acetiltioetil)-1,2-diacetoxibenceno (8) en medio ácido condujo, según las condiciones de reacción, al etanotioato de S-2-(3,4-dihidroxifenil)etilo (9), al 4-(2-sulfaniletíl)bencono-1,2-diol (10) y al disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenetilo) (11) (Esquema 2).

10

Llevando a cabo la des-O-acilación de 8 en medio básico, se obtuvo el disulfuro 11 (Esquema 2). Dado el interés que presenta el disulfuro de hidroxitirosolo 11, que incorpora dos fragmentos de catecol y dos átomos de azufre en su estructura y del que no existe ningún antecedente, se ha llevado a cabo su síntesis por tratamiento de 2-7 con NaSH, en solo dos pasos, con un rendimiento casi cuantitativo (Esquema 3).

15

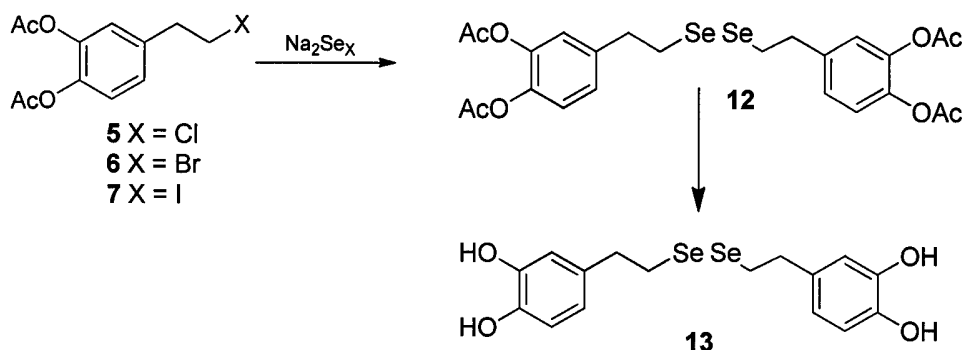


20

Esquema 3

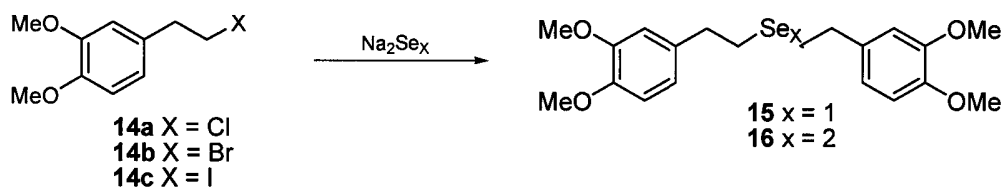
Se ha llevado a cabo la primera síntesis de selenuros y diselenuros derivados de hidroxitirosol utilizando selenuro y diselenuro de sodio. Se ha generado *in situ* el selenuro por reacción de selenio elemental con borohidruro de sodio bajo atmósfera inerte. Para la obtención del diselenuro Na_2Se_2 se hace reaccionar el Na_2Se con un equivalente extra de Se elemental.

Las soluciones fuertemente básicas en las que se prepara el selenuro y el diselenuro sódico se neutralizan añadiendo CO_2 sólido hasta formar un tampón carbónico/bicarbonato. Sobre estas soluciones se añade bajo atmósfera inerte **5**, **6** o **7** formándose el diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) **12** tanto a partir del diselenuro sódico como del selenuro sódico. La desacetilación del diselenuro **12** dio lugar al diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) (**13**) (Esquema 4).



Esquema 4

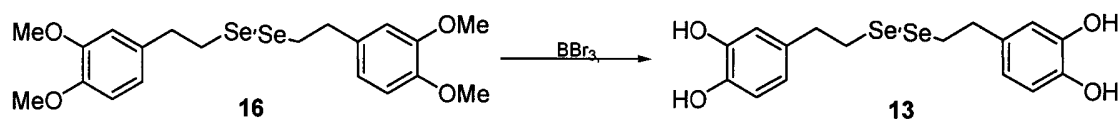
La reacción de los haluros de 3,4-dimetoxifenetilo **14a-c** con Se^{2-} y con Se_2^{2-} permitió obtener el selenuro **15** y el diselenuro **16** (Esquema 5).



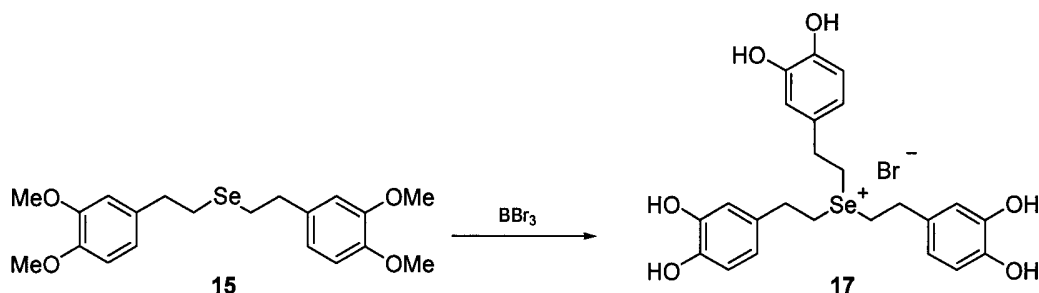
Esquema 5

Estos mismos procedimientos se llevaron a cabo a partir de los haluros **2-4** para obtener directamente el diselenuro, pero los rendimientos de reacción fueron bajos, además de detectarse la presencia de impurezas.

- 5 En la desprotección del diselenuro O-metilado **16** se obtuvo el diselenuro **13** (Esquema 6). Sin embargo, a partir del selenuro **15** se obtuvo el bromuro de selenonio **17** (Esquema 7).

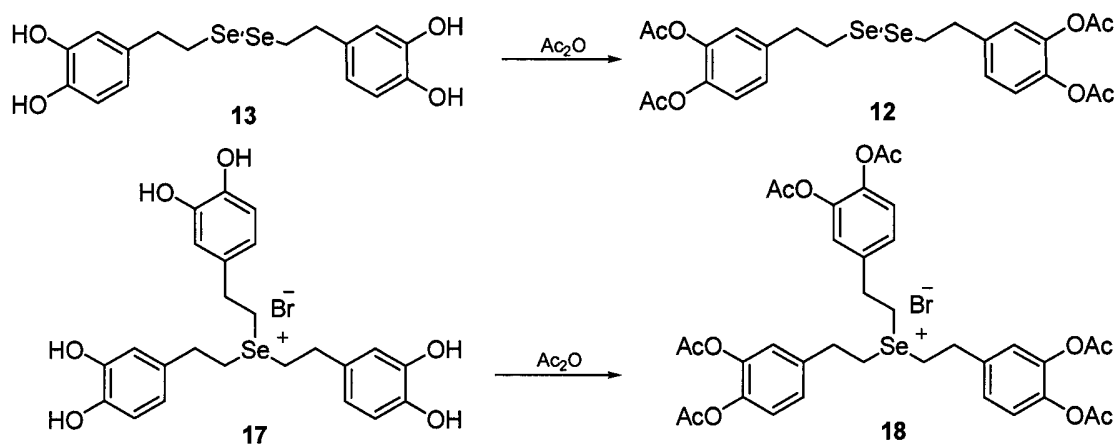


Esquema 6



Esquema 7

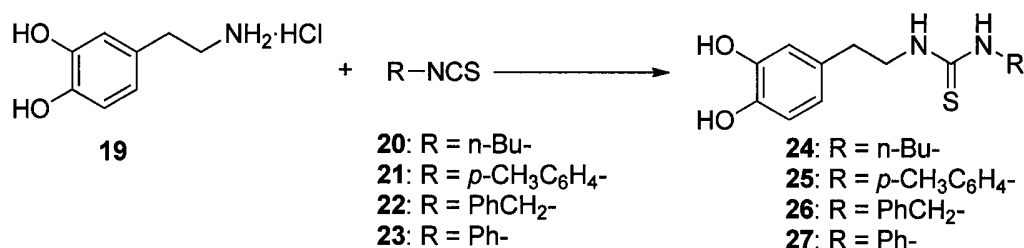
- 15 Con objeto de obtener selenoderivados más lipófilos y estables se procedió a la acetilación del diselenuro **13** y del la sal de selenonio **17** obteniéndose **12** y **18**, respectivamente (Esquema 8).



Esquema 8

Tioureas y selenoureas derivadas de la dopamina

Se prepararon una serie de tioureas y selenoureas derivadas de la dopamina. Para la síntesis de tioureas se hizo reaccionar la dopamina hidrocioruro **19** con alquil y aril isotiocianatos. Por ejemplo, las nuevas tioureas **24-27** se obtuvieron por reacción de los isotiocianatos **20-23** con dopamina hidrocioruro **19**, utilizando trietilamina como base y metanol como disolvente (Esquema 9).



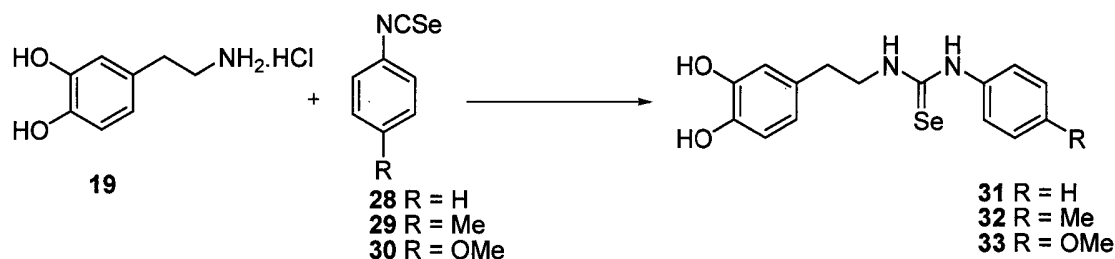
Esquema 9

10

De manera similar, se describen las primeras selenoureas derivadas de la dopamina por reacción de aril isoselenocianatos con dopamina hidrocioruro. Los aril isoselenocianatos se prepararon a partir de las correspondientes formamidas según un procedimiento descrito (López O.; Maza, S.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* 2009, 65, 2556-2566).

15

Se obtuvieron las selenoureas **31-33** por reacción de los correspondientes isoselenocianatos **28-30** con clorhidrato de dopamina con rendimientos casi cuantitativos (Esquema 10).



Esquema 10

20

ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO

A continuación se representan los resultados obtenidos en las pruebas de poder reductor, actividad antirradical DPPH, actividad antirradical ABTS, inhibición de la oxidación primaria e inhibición de la oxidación secundaria para los compuestos **8-11 (Tabla 1)**, el diselenuro **13**, el selenonio **17**, las selenoureas **31-33 (Tabla 2)** y las tioureas **24-27 (Tabla 3)**.

Poder reductor del hierro.

Este método se basa en la capacidad de los antioxidantes para facilitar la reducción del hierro. Se empleó de FeCl₃ como oxidante. El ión Fe²⁺ formado en la reacción redox forma un complejo coloreado con el 2,2'-bipiridilo, el cual es medido espectrofotométricamente. El poder reductor (P_R) se calculó de la ecuación obtenida por regresión lineal para el Trolox, según la modificación del método de Psarra y col. (Psarra, E.; Makris, D. P.; Kallithraka, S.; Kefalas, P. *J. Sci. Food Agric.* **2002**, *82*, 1014-1020.) descrita por Jiménez y col., (Jiménez, A.; Rodríguez, R.; Jaramillo, S.; Rodríguez, G.; Espejo, J.A.; Guillén, R.; Fernández-Bolaños J.; Heredia, A. *J. Agric. And Food Chem.* **2005**, *53*, 5212-5217) y se expresa como equivalentes Trolox (mM trolox): $P_R = 1932 \times A_{490} - 177.48$

Actividad antirradical. Captación de radicales DPPH.

La actividad antirradical expresada como EC₅₀ frente al DPPH representa la cantidad de antioxidante necesario para disminuir la concentración de DPPH al 50%. Se utilizó el método de Sánchez-Moreno (Sánchez-Moreno, C.; Larrauri, J. A.; Saura-Calixto, F. *J. Sci. Food Agric.* **1998**, *76*, 270-276) con las modificaciones de Jiménez y col. ((Jiménez, A.; Rodríguez, R.; Jaramillo, S.; Rodríguez, G.; Espejo, J.A.; Guillén, R.; Fernández-Bolaños J.; Heredia, A. *J. Agric. And Food Chem.* **2005**, *53*, 5212-5217).

Actividad antirradical. Captación de radicales ABTS.

La actividad antirradical expresada como EC₅₀ frente al ABTS representa la cantidad de antioxidante necesario para disminuir la concentración de ABTS

al 50%. Se empleó una modificación de los métodos descritos por Re y col. (Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231–1237 y Gülçin. (Gülçin, I. *Chemico-Biological Interactions*, **2009**, *179*, 71-80)

5

Inhibición de la oxidación primaria del ácido linoleico en emulsión. Método del tiocianato férrico.

Se empleó el método de Mitsuda y col. (Mitsuda, H.; Yasumoto, K.; Iwami, K. *Eiyo to Shokuryo*, 1966, *19*, 210–214) con algunas modificaciones, basado en la oxidación del ácido linoleico en emulsión, inducida por ABAP y por calentamiento. Durante este proceso se forman radicales peróxido que oxidan el Fe^{2+} a Fe^{3+} , el cual forma un complejo de color rojo con el anión SCN^- , el cual se mide espectrofotométricamente. La función de los antioxidantes consiste en reducir el Fe^{3+} , con lo que se evita la formación de complejos coloreados. (Gülçin, I. *Life Sci.* **2006**, *78*, 803 – 811) Los valores obtenidos se representaron en función del EC_{50} , es decir, la concentración de oxidante a la cual la oxidación primaria desciende en un 50%, expresado en unidades mM.

20 **Inhibición de la oxidación secundaria del ácido linoleico en emulsión. Método del ácido tiobarbitúrico (TBA).**

Se utilizó el procedimiento descrito por Moon y col., (Moon, J.K.; Shinamoto, T. *J Agric Food Chem.* **2009**, *57*, 1655–1666) con algunas modificaciones, basado en la medida de la cantidad de malondialdehído formado por oxidación del ácido linoleico (inducida por ABAP y calentamiento prolongado), que reacciona con ácido tiobarbitúrico (TBA) formando un complejo coloreado. Con este método se mide la concentración de las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). Los resultados obtenidos se expresaron en función del EC_{50} en unidades mM.

30

Tabla 1: Valores obtenidos para las pruebas de actividad biológica in vitro de **8, 9, 10, 11**.

Compuesto	P _R (mM Trolox)	Actividad antirradical DPPH EC ₅₀ (mM)	Ox. Primaria EC ₅₀ (mM)	Ox. Secundaria TBARS ₂₅ (mM)
8	-	-	6,74	-
9	0,84	1,87	2,37	1,61
10	2,76	0,98	1,34	0,80
11	2,58	1,18	0,33	0,71
HT	1,11	1,43	4,92	0,94

5 En cuanto al poder reductor, el mejor resultado con diferencia se consiguió con el tiol **10**, seguido del disulfuro **11** (2,76 mM y 2,58 mM, respectivamente, medido en equivalentes de Trolox), que han mostrado un incremento superior al 200% con respecto al poder reductor de **9** (0,85 mM), es decir, tres veces el del HT. El derivado **9** presenta un poder reductor similar al del HT (1,11 mM), mientras que el compuesto **8** no muestra poder reductor.

10 En relación con la actividad antirradicalaria el mejor resultado se consiguió con el tiol **10**, seguido del disulfuro **11**. La capacidad antirradicalaria de **9** no es destacable, mientras que el compuesto **8** es inactivo.

15 Respecto a la inhibición de la oxidación primaria, cabe destacar el elevado potencial del disulfuro **11**, más de diez veces superior al del HT. También son destacables los datos obtenidos para el tiol **10** y el tioacetato **11**, mejores que los del hidroxitirosol. Aunque el derivado **8** mostró inhibición, su valor no mejora al del HT, si bien es destacable al tratarse un derivado con su grupo catecol protegido.

20 Y respecto a la oxidación secundaria, son los que presentan de nuevo un mayor potencial con respecto al HT (hidroxitirosol).

De los datos de la tabla para la oxidación secundaria, se deduce el elevado poder inhibitor de los compuestos sulfurados, especialmente el tiol **10** y el disulfuro **11**, con EC_{50} de 0,80 y 0,71 mM, respectivamente.

5 **Tabla 2:** Valores obtenidos para las pruebas de actividad biológica in vitro del selenuro **13**, el selenonio **17**, y las selenoureas ~~18-20~~ **31-33**.

Compuesto	P_R (mM Trolox)	Actividad antirradical DPPH EC_{50} (mM)	Actividad antirradical ABTS EC_{50} (mM)	Ox. Primaria EC_{50} (mM)	Ox. Secundaria EC_{50} (mM)
13	5,61	0,64	0,031	0,43	0,26
17	6,02	0,51	0,021	0,42	0,17
31	2,78	0,77	0,055	1,34	0,40
32	2,03	0,72	0,059	1,09	0,38
33	2,29	0,80	0,028	1,99	0,22
HT	1,11	1,43	0,210	4,92	0,94

10 El poder reductor de las selenoureas es aproximadamente el doble que el del hidroxitirosol. Para el selenuro **13** y el selenonio **17** se obtuvieron valores hasta más de 5 veces superiores, lo cual indica el elevado potencial reductor de los derivados del selenio.

15 Los valores de captación de radicales DPPH obtenidos para los selenocompuestos **13**, **17** y **31-33** demuestran que todos los selenocompuestos son buenos captadores de radicales a baja concentración, y en todos los casos esta capacidad es mayor que la del hidroxitirosol (HT). Especialmente significativo es el resultado obtenido para el selenonio **17**, el cual presenta un potencial de captación de radicales libres casi tres veces mayor que el del HT.

20

De los datos obtenidos para la captación de radicales ABTS se deduce que al igual que en el caso del DPPH, el selenonio **17** es el que presenta menor EC_{50} , lo cual indica su elevada capacidad para secuestrar radicales libres, 10

veces mayor que el hidroxitirosol. Los compuestos testados poseen todos un poder de captación de radicales ABTS mucho mayor que el del HT. Dentro de las selenoureas, el derivado **33** es el que presenta un valor superior a sus homólogos selenoureídos

5

Los resultados obtenidos muestran la elevada capacidad e inhibición de la oxidación primaria del diselenuro **13** y del selenonio **17**, más de 10 veces superior al HT. También son destacables los datos obtenidos para las selenoureas **31-33**. En todos los casos los valores obtenidos superan a los del hidroxitirosol. Los selenoderivados **13** y **17** muestran un poder de reducción de la oxidación primaria superiores a las selenoureas.

10

De los datos de la tabla para la oxidación secundaria, se deduce el elevado poder inhibitor de los compuestos del selenio, especialmente el selenonio **17**, cuyo EC_{50} es tan sólo 0,17 mM. Las diferencias entre los valores de EC_{50} obtenidos para los organoselenoderivados **13** y **31-33** y el hidroxitirosol muestran el magnífico poder antioxidante en cuanto a oxidación secundaria, y por tanto de inhibición de formación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) de estos compuestos.

15

Tabla 3: Valores obtenidos para las pruebas de actividad biológica in vitro de las tioureas **24-27**.

Compuesto	P_R (mM Trolox)	Actividad antirradical DPPH EC_{50} (mM)	Actividad antirradical ABTS EC_{50} (mM)	Ox. Primaria EC_{50} (mM)	Ox. Secundaria EC_{50} (mM)
24	2,30	1,12	0,050	2,50	0,55
25	2,38	1,01	0,040	1,20	0,30
26	1,43	1,00	0,029	1,32	0,36
27	2,86	1,20	0,057	1,01	0,32
HT	1,11	1,43	0,210	4,92	0,94

Para el poder reductor de los tioderivados, en todos los casos se obtuvieron valores superiores a los del hidroxitirosol. La tiourea **27** muestra un poder reductor unas 25 veces superior al del HT.

5 Los valores de EC₅₀ (mM) obtenidos en la prueba de captación de radicales DPPH para las tioureas **24-27** indican que en todos los casos el poder antirradical es superior al del hidroxitirosol.

10 Los resultados obtenidos para el EC₅₀ (mM) en la prueba de captación de radicales libres ABTS superan con creces a los del HT, entre 3 y 7 veces mejores. La tiourea **26** es la que presenta un mejor valor.

15 En el ensayo de inhibición de la oxidación primaria para las tioureas **24-27**, éstas muestran mejores valores que en el HT, entre 2 y 5 veces mejores que el HT.

20 Los datos obtenidos en las pruebas de inhibición de la oxidación secundaria del ácido linoleico para las tioureas **24-27** muestran que éstas son entre 1,7 y 3 veces mejores que el HT.

ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE EX VIVO

Inhibición de peroxidación microsomal

25 Los productos a ensayar se incubaron, siguiendo el protocolo de Mitchell y col.(Mithchel, J.H.; Gardner, P.T.; McPhail, D.B.; Morrice, P.C.; Collilns, A.R.; Duthie, G.G. *Archiv. Biochem. Biophys.* **1998**, *360*, 142-148), con microsomas hepáticos (vesículas que resultan de la fragmentación del retículo endoplasmático de las células del hígado de ratas), tras 20 minutos de estrés oxidativo inducido por el quelato de Fe(II)-ADP y ascorbato. El daño oxidativo se midió entonces por la formación de TBARS (productos de la degradación oxidativa incluido el malonaldehído procedente de la

30 peroxidación mediada por radicales libres de los ácidos grasos insaturados

de la membrana lipídica): cuanto menor sea la cantidad de TBARS formado, mayor efecto protector en la membrana. Los microsomas obtenidos de ratas deficientes en vitamina E (-VE) se emplearon para determinar el diferente efecto protector de los compuestos a testar, comparándolos con microsomas obtenidos de ratas sometidas a una adecuada dieta en VE (+VE), y con la vitamina E, que es el principal antioxidante lipídico soluble en membranas biológicas (Duthie, G.G.; Gonzalez, B.M.; Morrice, P.C.; Arthur, J. R. *Free Raci. Res. Commun.* **1991**, *15*, 35-40), y finalmente microsomas -VE a los que se adicionó tocoferol en las mismas concentraciones que los compuestos a ensayar.

Los resultados obtenidos en los ensayos de inhibición de oxidación lipídica en microsomas para el tiohidroxitirosol **10**, comparados con el HT y el α -tocoferol, utilizando como referencias microsomas de ratas con dieta deficiente en vitamina E (-VE), y ratas con dieta adecuada en vitamina E (+VE), aparecen representados en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Inhibición de la oxidación lipídica en células de microsomas con el tiohidroxitirosol **10**, HT y α -tocoferol.

Compuesto	Concentración (mM)	% de inhibición a la oxidación lipídica en células de microsomas
Control (-VE)	-	0
(+VE)	-	72,60
10 ^a	0,250	85,94
10	0,100	84,84
10	0,050	39,72
HT ^b	0,250	-35,18
HT	0,100	-16,66
HT	0,050	25,8
α -Tocoferol	0,250	91,6
α -Tocoferol	0,100	89,51
α -Tocoferol	0,050	81,27
Disolvente ^a		19,07
Disolvente ^b		27,31

^a**10** disuelto en EtOH/MeOH 1:1. ^bHT y α -tocoferol disueltos en EtOH.

El tioderivado **10** muestra unos valores de inhibición extraordinarios, prácticamente iguales a los del α -tocoferol, a concentraciones de 0,250 y 0,100 mM. A concentración 0,050 mM los valores de inhibición siguen siendo importantes, alcanzando casi el 40%. En todos los casos estos valores son superiores a los del HT, que a concentraciones elevadas se comporta como prooxidante, favoreciendo la oxidación en lugar de inhibirla.

Los datos obtenidos a partir de las pruebas de inhibición de la peroxidación microsomal para el disulfuro **11** en un amplio rango de concentraciones, comparado con el α -tocoferol se expresan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Inhibición de la oxidación lipídica en células de microsomas con el disulfuro **11** y α -tocoferol.

Compuesto	Concentración (μ M)	% de inhibición a la oxidación lipídica en células de microsomas
Control (-VE)	-	0
(+VE)	-	89,25
11^a	2000	81,23
11	1000	87,11
11	500	86,95
11	250	86,18
11	100	84,8
11	50	78,54
11	40	81,42
11	20	70,08
11	5	24,3
11	0,5	-4,82
α -Tocoferol ^a	40	35,97
α -Tocoferol	20	31,85
α -Tocoferol	5	6,73
α -Tocoferol	0,5	3,91

^a11 y α -tocoferol disueltos en EtOH

Los resultados fueron excelentes, ya que para bajas concentraciones el efecto del compuesto es incluso mejor que el del α -tocoferol. Para el rango de concentraciones entre 1000 y 100 μ M, los microsomas tratados con el tihidroxitirosol muestran valores análogos a los microsomas +VE.

Los resultados obtenidos para el diselenuro **13** en concentraciones 0,250 mM, 0,100 mM y 0,050 mM, y el selenonio **17** en concentraciones finales de 152 mg/l, 60,8 mg/l y 30,4 mg/l se muestran en las **Tabla 6**.

5 **Tabla 6.** Inhibición de la oxidación lipídica en células de microsomas con el selenuro **13** y el selenonio **17**.

Compuesto	Concentración	% de inhibición a la oxidación lipídica en células de microsomas
Control (-VE)	-	0
(+VE)	-	76,36
13^a	0,250 mM	90,95
13	0,10 mM	85,69
13	0,050 mM	84,56
17^a	0,250 mM	43,67
17	0,100 mM	-5,54
17	0,050 mM	-75,93
α -Tocoferol ^a	0,25 mM	92,31
α -Tocoferol	0,100 mM	89,63
α -Tocoferol	0,050 mM	90,37
Disolvente	-	-11,75

^a**13**, **17** y α -tocoferol disueltos en EtOH

10 El selenonio **17** presenta una inhibición significativa a concentración 0,250 mM, y cuando es menor se convierte en prooxidante, es decir, favorece la oxidación en lugar de inhibirla. Sin embargo, el diselenuro **13** es un potentísimo inhibidor de la oxidación en microsomas a cualquiera de las concentraciones de ensayo, presentando valores análogos a los que proporcionan el α -tocoferol o los microsomas +VE, provenientes de ratas que no han sido sometidas a estrés oxidativo debido a una deficiencia de vitamina E.

15

Los valores obtenidos para las selenoureas **31-33** aparecen representados en la **Tabla 7**.

20

Tabla 7. Inhibición de la oxidación lipídica en células de microsomas con las selenoureas **31-33**.

Compuesto	Concentración (mM)	% de inhibición a la oxidación lipídica en células de microsomas
Control (-VE)	-	0
(+VE)	-	78,66
31^a	0,25	88,58
31	0,1	77,85
31	0,05	66,76
32^a	0,25	88,42
32	0,1	87,55
32	0,05	78,98
33^a	0,25	89,11
33	0,1	73,57
33	0,05	64,24
α -Tocoferol ^a	0,25	91,94
α -Tocoferol	0,1	93,52
α -Tocoferol	0,05	93,05
Disolvente ^a	-	33,11

^a31-33 y α -tocoferol disueltos en EtOH.

- 5 Todas las selenoureas muestran una inhibición prácticamente total a una concentración 0,250 mM, casi idéntica a la que proporciona el tocoferol. A concentración 0,100 mM el efecto inhibitor, aunque menor, continúa siendo alto para las selenoureas **31** y **33**, y total para **32**. Para disoluciones de selenoureas 0,050 mM en microsomas, se sigue observando una importante
- 10 inhibición, algo mayor nuevamente para el selenoderivado **32**.

En las pruebas realizadas con los microsomas hepáticos tratados con las tioureas **24-27**, se utilizaron concentraciones finales de los mismos de 0,250, 0,100 y 0,050 mM. También se emplearon los controles con +VE, y α -

15 tocoferol. Los resultados obtenidos se expresan en la Tabla 9.

Tabla 9. Inhibición de la oxidación de microsomas con las tioureas **24-27**.

Compuesto	Concentración (mM)	% de inhibición a la oxidación lipídica en células de microsomas
Control (-VE)	-	0
(+VE)	-	87,94
24^a	0,25	59,77
24	0,1	56,77

24	0,05	46,73
25^a	0,25	34,97
25	0,1	18,79
25	0,05	26,57
26^a	0,25	65,59
26	0,1	64,88
26	0,05	61,89
27^a	0,25	44,54
27	0,1	44,37
27	0,05	34,68
α-Tocoferol^a	0,25	96,22
α-Tocoferol	0,1	96,47
α-Tocoferol	0,05	95,79
Disolvente^a	-	17,51

^a24-27 y α-tocoferol disueltos en EtOH.

Las cuatro tioureas ensayadas se comportan como buenos inhibidores de la oxidación microsomal a las concentraciones ensayadas, siendo el potencial inhibidor **26>24>27>25**, es decir, mayor con las tioureas preparadas a partir de aminas alifáticas que a partir de aminas aromáticas.

Inhibición de la actividad tirosinasa

Se estudiaron las características inhibitoras de los derivados organoselénicos **13** y **17** sobre la tirosinasa de hongo y se compararon con las del hidroxitirosol. Este enzima cataliza las primeras dos reacciones de la síntesis de la melanina, la hidroxilación de la L-tirosina para dar 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y la oxidación de la L-DOPA a dopaquinona. Esta quinona es altamente reactiva y puede polimerizar espontáneamente a melanina.

Los efectos de los compuestos **13** y **17** sobre las actividades de monofenolasa, utilizando L-tirosina como sustrato y difenolasa sobre L-DOPA, se siguieron mediante la inhibición de la formación del dopacromo mediante medidas espectrofotométricas. Se comprueba que los compuestos ensayados incluido el hidroxitirosol ralentiza la formación de dopacromo

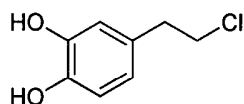
cuando L-tirosina se utiliza como sustrato, comportándose por tanto como inhibidor de la actividad monofenolasa de la tirosinasa del hongo.

5 Cuando se estudia la actividad difenolasa, usando L-DOPA como sustrato en presencia de los compuestos también se confirma que todos producen una reducción de actividad difenolasa, siendo quizás el efecto sobre la actividad monofenolasa más importante que sobre la difenolasa.

10 En la **Figura 1** se representa el efecto inhibidor del diselenuro **13** utilizando tirosina como sustrato. Con los datos de la gráfica puede verse el efecto inhibidor del diselenuro **13** a diferentes concentraciones en el rango 8-55 μM , cuando el estudio se realiza durante tiempo prolongado.

15 SINTESIS DE LOS COMPUESTOS

4-(2-Cloroetil)benceno-1,2-diol (**2**)



20 A una disolución de hidroxitirosol (100 mg, 0.65 mmol) en CH_3CN seco (5 ml) se añadió PPh_3 (238.3 mg, 0.91 mmol) y CCl_4 (171 μl , 1.77 mmol) y se agitó a t.a. durante 10 horas. A continuación, se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (8 ml) y se lavó con agua (15 ml). La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml) y el conjunto de las fracciones orgánicas se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, resultando un sirupo de color rojo vino que se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:5). Se obtuvo un sólido incoloro que corresponde al derivado clorado **2**.

Rendimiento: 67 mg, 60%; R_F 0.39 (hexano-AcOEt 2:1); p.f.: 102-104 $^\circ\text{C}$.

IR ν_{max} 3448, 3321, 2953, 2924, 2865, 1617, 1531, 1451, 1378, 1280, 1273 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 6.69 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, H-6), 6.66 (d, 1H, $J_{3,5}$ = 2.0 Hz, H-3), 6.54 (dd, 1H, H-5), 3.64 (t, 2H, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, CH₂Cl), 2.87 (t, 2H, CH₂Ar).

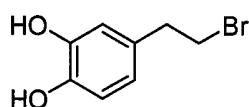
¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 146.2, 145.1 (C-1, C-2), 131.3 (C-4), 121.2 (C-5), 116.9 (C-3), 116.4 (C-6), 46.1 (CH₂Cl), 39.8 (CH₂Ar).

EIMS m/z 172 ([M-H]⁺, 54%).

HREIMS m/z calculado para [M]⁺ C₈H₉ClO₂: 172.0291. Encontrado: 172.0296.

10

4-(2-Bromoetil)benceno-1,2-diol (3)



Una disolución enfriada a 0 °C de hidroxitirosol (500 mg, 3.246 mmol), tetrabromuro de carbono (6.491 mmol, 1.958 g, 2 equiv.), trifenilfosfina (9.737 mmol, 2.688 g, 3 equiv.) y ascorbato sódico (3.246 mmol, 642.8 mg, 1 equiv.) en DMF (10 ml), bajo atmósfera de argón, se agitó una hora a 0 °C, y seguidamente otras 7 horas a t.a.. Se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:20 → AcOEt-hexano 1:5), obteniéndose el bromuro como un sólido.

20

Rendimiento 5.64 mg, 80 %; R_F 0.28 AcOEt/Hex (1:2); p.f.: 76-78 °C.

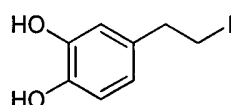
IR (KBr): ν_{max} : 3439, 3323, 2926, 1617, 1531, 1449, 1375, 1269, 1210, 1122, 944, 863, 820, 790, 760 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.81 (d, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 1H, H-6), 6.73 (d, $J_{3,5}$ 1.8 Hz, 1H, H-3), 6.65 (dd, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, $J_{3,5}$ 1.8 Hz, 1H, H-5), 5.20 (s.a., 2H, OH), 3.51 (t, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, 2H, CH₂Br), 3.04 (t, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, 2H, CH₂Ar), ppm.

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): 143.6 (C-2), 142.3 (C-1), 132.1 (C-4), 121.2 (C-5), 115.8 (C-6), 115.5 (C-3), 38.7 (CH₂Br), 33.2 (CH₂Ar) ppm.

EIMS m/z 346 ($[M]^+$, 27%), 137 ($[M-Br]^+$, 23%).
 HREIMS m/z calculado para $C_8H_9^{79}BrO_2$ ($[M]^+$): 215.9786. Encontrado: 215.9793.

4-(2-Yodoetil)benceno-1,2-diol (4)



A una disolución de hidroxitirosol (300 mg, 1.95 mmol) en THF seco (5 ml) y
 5 atmósfera inerte, se añadió PPh_3 (510 mg, 1.95 mmol), imidazol (265 mg,
 3.89 mmol), I_2 (741 mg, 2.92 mmol) y tamiz molecular 4Å y se calentó a
 reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtró la mezcla de reacción, se
 evaporó el disolvente, el residuo resultante se disolvió en AcOEt (20 ml) y se
 añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y una disolución saturada
 10 de $Na_2S_2O_3$ (5 ml), agitándose durante unos minutos hasta desaparición del
 color amarillento. La fase orgánica se separó de la acuosa y esta última se
 extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). El volumen total de fase orgánica se secó con
 $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó
 mediante cromatografía en columna (AcOEt–hexano 1:5→1:3) y se obtuvo
 15 un sólido incoloro que corresponde al derivado yodado 4.

Rendimiento: 356 mg, 69%; R_F 0.42 (hexano–AcOEt 2:1); p.f.: 110-112 °C.

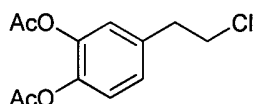
IR ν_{max} 3486, 3332, 3033, 2949, 1732, 1601, 1515, 1454, 1346,
 1275 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 6.69 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, H-6),
 20 6.64 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.0$ Hz, H-3), 6.52 (dd, 1H, H-5), 3.30 (t, 2H,
 $J_{1,2} = 7.7$ Hz, CH_2I), 2.97 (t, 2H, CH_2Ar).

^{13}C -RMN (75.5 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 146.2, 145.0 (C-1, C-2), 133.9 (C-
 4), 120.7 (C-5), 116.4 (C-3, C-6), 41.0 (CH_2Ar), 39.8 (CH_2I).

EIMS m/z 264 ($[M]^+$, 32%).

25 HREIMS m/z calculado para $[M]^+ C_8H_9IO_2$: 263.9647. Encontrado:
 263.9648.

1,2-Diacetoxi-4-(2-cloroetil)benceno (5)

Una disolución de **2** (55 mg, 0.32 mmol) en Ac₂O–Py 1:1 (2.0 ml) se mantuvo a 5 °C durante 24 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, coevaporando con tolueno y EtOH. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt–hexano 1:5), aislándose **4** en forma de sirupo incoloro.

Rendimiento: 65 mg, 79%; *R_F* 0.46 (hexano–AcOEt 2:1).

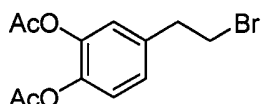
10 IR ν_{\max} 3369, 3220, 2962, 2919, 2380, 2346, 1764, 1502, 1428, 1371, 1259, 1201, 1177, 1104, 1007 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.13 (d, 1H, *J*_{5,6} = 8.2 Hz, H-6), 7.09 (dd, 1H, *J*_{3,5} = 2.1 Hz, H-5), 7.06 (d, 1H, H-3), 3.69 (t, 2H, *J*_{1',2'} = 7.4 Hz, CH₂Cl), 3.05 (t, 2H, CH₂Ar), 2.28, 2.27 (2s, 6H, 2CH₃CO).

15 ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.4, 168.3 (2CH₃CO), 142.1, 141.1 (C-1, C-2), 137.0 (C-4), 127.1 (C-5), 123.9 (C-3), 123.5 (C-6), 44.5 (CH₂Cl), 38.5 (CH₂Ar), 20.7 (2CH₃CO).

EIMS *m/z* 256 ([M]⁺, 5%).

20 HREIMS *m/z* calculado para [M]⁺ C₁₂H₁₃ClO₄: 256.0502.
Encontrado: 256.0504.

1,2-Diacetoxi-4-(2-bromoetil)benceno (6)

25 A una disolución del 4-(2-bromoetil)benceno-1,2-diol **2** (250 mg, 0.856 mmol) en piridina (2 ml) a 0 °C, se fue añadiendo gota a gota anhídrido acético (2 ml). Se agitó a 0 °C durante una hora, y se dejó en congelador toda la noche. Se concentró a sequedad a presión reducida. Se disolvió en agua

destilada (40 ml) y se extrajo con 3 x 40 ml de diclorometano. La fracción orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:20 \rightarrow AcOEt-hexano 1:5), obteniéndose un aceite amarillento.

5 Rendimiento 237.1 mg, 92 %. R_F : 0.42 AcOEt/Hex (1:2).

IR ν_{max} : 2925, 2848, 1766, 1591, 1507, 1427, 1368, 1256, 1203, 1175, 1107, 1010, 901 cm^{-1} .

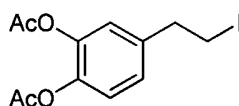
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, $J_{5,6}$ 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.10 (d, $J_{3,5}$ 1.7 Hz, 1H, H-3), 7.06 (dd, $J_{3,5}$ 1.7 Hz, $J_{5,6}$ 8.1 Hz, 1H, H-5), 3.54 (t, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, 2H, CH_2Br), 3.15 (t, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, 2H, CH_2Ar), 2.28 (2 s, 2 x 3H, OAc) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): 168.2 y 168.1 (2 C=O, OAc) 142.0 (C-2), 140.9 (C-1), 137.6 (C-4), 126.7 (C-5), 123.6 y 123.4 (C-3 y C-6), 38.6 (CH_2Br), 32.0, (CH_2Ar) 20.6 (2 CH_3 , OAc) ppm.

FABMS m/z 301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 45%), 221 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 20%).

HRFABMS Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{79}\text{BrO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 301.0075. Encontrado: 301.0078.

1,2-Diacetoxi-4-(2-yodoetil)benceno (7)



10 Una disolución de **5** (300 mg, 1.14 mmol) en $\text{Ac}_2\text{O-Py}$ 1:1 (5.0 ml) se mantuvo a 5 $^\circ\text{C}$ durante 24 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, coevaporando con tolueno y EtOH. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:4), aislándose **7** en forma de sirupo amarillento.

Rendimiento: 267 mg, 75%; R_F 0.51 (hexano-AcOEt 2:1).

15 IR ν_{max} 3369, 3229, 2962, 2938, 2350, 1759, 1589, 1502, 1429, 1366, 1255, 1192, 1113, 1012 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.13 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz, H-6), 7.07 (dd, 1H, $J_{3,5}$ = 2.0 Hz, H-5), 7.03 (d, 1H, H-3), 3.34 (m, 2H, $J_{1,2}$

= 7.7 Hz, CH₂l), 3.17 (m, 2H, CH₂Ar), 2.28, 2.28 (2s, 6H, 2CH₃CO).

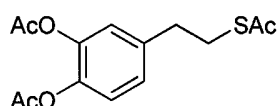
¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.3, 168.3 (2CH₃CO), 142.1, 141.0 (C-1, C-2), 139.4 (C-4), 126.5 (C-5), 123.6 (C-6), 123.4 (C-3), 39.8 (CH₂Ar), 20.7 (2CH₃CO), 4.3 (CH₂l).

5

EIMS *m/z* 348 ([M]⁺, 9%).

HREIMS *m/z* calculado para [M]⁺ C₁₂H₁₃O₄: 347.9859. Encontrado: 347.9865.

10 4-(2-Acetiltioetil)-1,2-diacetoxibenceno (8)



A una disolución de **7** (1 equiv.) en butanona se añadió tioacetato potásico (1.4 equiv.) y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y el conjunto de los extractos orgánicos se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt–hexano 1:6), aislándose **6** en forma de sólido de color pardo rojizo.

15

Rendimiento: 111 mg, 76%; *R_F* 0.36 (hexano–AcOEt 2:1), p.f.: 39-41 °C.

20 IR *v*_{max} 3374, 3316, 3239, 2977, 2919, 1774, 1682, 1502, 1424, 1366, 1264, 1192, 1133, 1104, 1012, 896, 623 cm⁻¹.

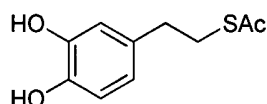
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.11-7.05 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 3.09 (m, 2H, CH₂S), 2.85 (m, 2H, CH₂Ar), 2.33 (s, 3H, CH₃COS), 2.28, 2.27 (2s, 6H, 2CH₃CO).

25 ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 195.6 (SCOCH₃), 168.4, 168.3 (2CH₃CO), 142.0, 140.7 (C-1, C-2), 138.9 (C-4), 126.8 (C-5), 123.6 (C-6), 123.4 (C-3), 35.4 (CH₂S), 30.7 (CH₂Ar), 20.7 (2CH₃CO).

EIMS *m/z* 296 ([M]⁺, 1%).

HREIMS m/z calculado para $[M]^+$ $C_{12}H_{13}IO_4$: 296.0718. Encontrado:
296.0714.

Etanoato de S-2-(3,4-dihidroxifenil)etilo (9)



5 A una disolución de **8** (100 mg, 0.34 mmol) en MeOH (2.0 ml) se añadió HCl 2N (1.0 ml) y, en atmósfera de argón, se agitó a t.a. durante 12 h en la oscuridad. A continuación, se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 5 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt–hexano
10 1:5→1:3), aislándose **7** en forma de sirupo de color pardo rojizo.

Rendimiento: 58 mg, 86%; R_F 0.35 (hexano–AcOEt 2:1).

IR ν_{max} 3335, 2924, 2850, 2375, 2346, 1715, 1652, 1604, 1517, 1444, 1366, 1279, 1250, 1192, 1114, 1051 cm^{-1} .

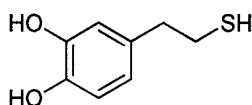
15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.79 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8.1$ Hz, H-5'), 6.74 (d, 1H, $J_{2',6'} = 1.9$ Hz, H-2'), 6.62 (dd, 1H, H-6'), 5.70 (s.a., 2H, 2OH), 3.06 (m, 2H, CH₂S), 2.71 (m, 2H, CH₂Ar), 2.34 (s, 3H, CH₃CO).

20 ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 197.3 (SCOCH₃), 143.7, 142.4 (C-3', C-4'), 133.0 (C-1'), 121.1 (C-6'), 123.6 (C-2'), 123.4 (C-5'), 35.0 (CH₂S), 30.8 (CH₂Ar), 30.8 (CH₃CO).

EIMS m/z 212 ($[M]^+$, 6%).

HREIMS m/z calculado para $[M]^+$ $C_{10}H_{12}O_3S$: 212.0507.
Encontrado: 212.0506.

25 **4-(2-Sulfaniletíl)benzeno-1,2-diol (10)**



A una disolución del compuesto **8** (100 mg, 0.34 mmol) en MeOH (2.0 ml) se añadió HCl 2N (1.0 ml) y, en atmósfera de argón y en la oscuridad, se agitó calentando a 40 °C durante 34 h. A continuación, se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 5 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt–hexano 1:5), aislándose el compuesto **10** en forma de sólido amarillento.

Rendimiento: 57 mg, 100%; *R_F* 0.30 (hexano–AcOEt 2:1), p.f.: 77-78 °C.

IR ν_{\max} 3466, 3347, 3132, 3030, 2962, 2928, 2904, 2850, 2568, 2360, 1658, 1609, 1517, 1438, 1352, 1273, 1250, 1187, 1134, 1104, 958 cm⁻¹.

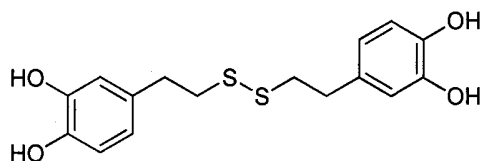
¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 6.74 (d, 1H, *J*_{5,6} = 8.0 Hz, H-6), 6.71 (d, 1H, *J*_{3,5} = 2.0 Hz, H-3), 6.55 (dd, 1H, H-5), 3.06 (2s.a., 2H, 2OH), 2.72 (m, 4H, CH₂S, CH₂Ar), 1.64 (t, 1H, *J*_{2',SH} = 7.2 Hz, SH).

¹³C-RMN (75.5 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) 145.8, 144.4 (C-1, C-2), 132.8 (C-4), 120.7 (C-5), 116.5 (C-6), 116.0 (C-3), 40.5 (CH₂S), 26.7 (CH₂Ar).

EIMS *m/z* 170 ([M]⁺, 37%).

HREIMS *m/z* calculado para [M]⁺ C₈H₁₀O₂S: 170.0402. Encontrado: 170.0396.

Disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenetilo) (**11**)



A una suspensión de NaHS (170 mg, 3.03 mmol) en DMF y en atmósfera de argón, se añadió una disolución de **3** (200 mg, 0.76 mmol) en DMF y se calentó a 55 °C en la oscuridad durante 5 h. Posteriormente, se concentró a

sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1), aislándose **9** en forma de sirupo de color pardo-rojizo.

Rendimiento: 128 mg, 90%; *R_F* 0.37 (CH₂Cl₂-MeOH 10:1).

IR ν_{\max} 3335, 2924, 2850, 2375, 2346, 1715, 1653, 1605, 1517, 1444, 1366, 1279, 1250, 1192, 1114, 1051 cm⁻¹.

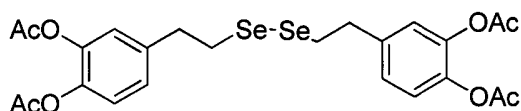
¹H-RMN (300 MHz, (CD₃OD): δ (ppm) 6.68 (d, 2H, *J*_{5,6} = 8.0 Hz, H-6), 6.64 (d, 2H, *J*_{3,5} = 2.0 Hz, H-3), 6.51 (dd, 2H, H-5), 4.93 (s.a., 4H, 4OH), 2.84 (m, 8H, 2CH₂S, 2CH₂Ar).

¹³C-RMN (75.5 MHz, (CD₃OD): δ (ppm) 146.2, 144.7 (C-1, C-2), 133.2 (C-4), 120.9 (C-5), 116.7 (C-6), 116.4 (C-3), 41.6 (CH₂S), 36.1 (CH₂Ar).

EIMS *m/z* 338 ([M]⁺, 16%).

HREIMS *m/z* calculado para [M]⁺ C₁₆H₁₈O₄S₂: 338.0647.
Encontrado: 338.0651.

Diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) (**12**)



A una disolución de selenio negro (150 mg, 1.901 mmol) en etanol (11 ml), bajo atmósfera de argón, se fue añadiendo borohidruro sódico, en pequeñas porciones, hasta que el color de la disolución cambió a blanco y además persistió. El exceso de basicidad se neutralizó con CO₂ sólido, y a continuación se adicionó 4-(2-bromoetil)benceno-1,2-diacetoxi **6** (520.2 mg, 1.728mmol) disuelto en tetrahidrofurano (11 ml) y se agitó en oscuridad a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2.5 horas. Se concentró a sequedad. Se disolvió en agua destilada (75 ml) y diclorometano (75 ml). Se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con 2x75 ml de diclorometano. La fracción orgánica se lavó con 2x75 ml de cloruro sódico saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:20→AcOEt-hexano 1:3), obteniéndose un sólido amarillo.

Rendimiento 265 mg, 51 %; R_F : 0.22 AcOEt-Hex (1:2); p.f.: 98-100 °C.

IR ν_{\max} : 1768, 2914, 2851, 1502, 1427, 1368, 1258, 1192, 1124, 10107, 894, 825, 669 cm^{-1} .

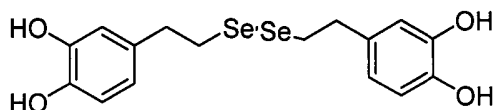
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (d, $J_{5,6}$ 8.1 Hz, 2H, H-5), 7.09 (d, $J_{2,6}$ 1.6 Hz, 2H, H-2), 7.05 (dd, $J_{5,6}$ 8.1 Hz, $J_{2,6}$ 1.7 Hz, 2H, H-6), 3.12 (m, 4H, CH_2Se), 3.03 (t, 4H, CH_2Ar), 2.28 (2 s, 2x3H, OAc) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): 168.3 y 168.2 (2 C=O, OAc) 142.0 (C-3), 140.5 (C-4), 139.6 (C-1), 126.6 (C-6), 123.3 (C-2 y C-5), 36.9 (CH_2Se), 29.9, (CH_2Ar), 20.6 (4 CH_3 , OAc) ppm.

FABMS m/z 521 ($[\text{M} - \text{H}]^+$, 12%), 545 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 5%).

HRFABMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2^{80}\text{SeNa}$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 545.0688 Encontrado: 545.0691.

Diselenuro de bis (3,4-dihidroxifenetilo) (13)



5

Procedimiento A:

A una disolución de diselenuro de bis (3,4-diacetoxifenetilo) **12** (150 mg, 0.25 mmol) en diclorometano-metanol 1:1 (7 ml) se añadió una cantidad catalítica de K_2CO_3 , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, en oscuridad y en atmósfera de argón durante 1h. Se neutralizó el medio de reacción con ácido acético diluido hasta pH 6 y se concentró a sequedad. Rendimiento 55 mg, 51 %.

10

Procedimiento B:

A una disolución enfriada a -78 °C de diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) **16** (250 mg, 0.512 mmol), en diclorometano seco (8.5 ml), en atmósfera de argón y con tamiz molecular de 4 A, se añadió tribromuro de boro (2.046 mmol, 193 μL) y la mezcla se agitó en oscuridad a -78 °C durante 30 minutos, y una hora a temperatura ambiente. Se adicionó entonces 1 ml de agua y se agitó 15 minutos más. Se concentró a sequedad.

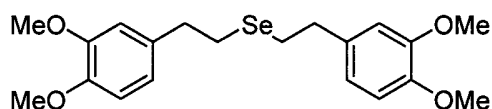
15

El residuo obtenido se disolvió en metanol y se filtró sobre celita, evaporando posteriormente el disolvente en el rotavapor. Rendimiento 122 mg, 55 %.

El residuo obtenido por cualquiera de los dos métodos se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 25:1), obteniéndose un sólido amarillento. R_F 0.39. $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (10:1). p.f.: 104-108 °C.

IR	ν_{max} : 1281, 3451, 3249, 2918, 1605, 1524, 1439, 1374, 1253, 1179, 1119, 927, 864, 812, 786, 656 cm^{-1} .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 6.68 (d, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 2H, H-6), 6.64 (d, $J_{3,5}$ 2.0 Hz, 2H, H-3), 6.51 (dd, $J_{3,5}$ 2.0 Hz, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 2H, H-5), 3.09 (m, 4H, CH_2Se), 2.87 (m, 4H, CH_2Ar), ppm.
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 146.3 (C-2), 144.8 (C-1), 134.0 (C-4), 120.6 (C-5), 111.6 y 111.4 (C-6, C-3), 38.0 (CH_2Se), 32.3, (CH_2Ar) ppm.
CIMS	m/z 435 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 2%, 217 ($[\text{M}/2]^+$, 30%).
HRCIMS	Calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2^{80}\text{Se}$ ($[\text{M}/2]^+$): 216.9776. Encontrado: 216.9768.

Selenuro de bis (3,4-dimetoxifenetilo) (15)



10

A una disolución de selenio negro (150 mg, 1,90 mmol), en etanol (12 ml) se añadió borohidruro sódico poco a poco hasta que persistió la tonalidad incolora. Se adicionó bromuro de 3,4-dimetoxifenetilo **14** (1,726 mmol, 436,4 mg) y la reacción se agitó en oscuridad a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas. Se concentró a sequedad, se disolvió en agua (75 ml) y diclorometano (75 ml). Se separó la capa orgánica, y la acuosa se extrajo con 2x75 ml de CH_2Cl_2 . La fracción orgánica se lavó con 75 ml de cloruro sódico saturado, se secó con sulfato magnésico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:20 \rightarrow AcOEt-hexano 1:3), obteniéndose un sólido amarillento.

20

Rendimiento 339 mg, 98 %. R_F 0.22 AcOEt-Hex (1:3). p.f.: 69-72 °C.

IR ν_{max} : 1024, 2926, 2838, 1587, 1510, 1441, 1240, 1138, 1024, 857, 807, 765 cm^{-1} .

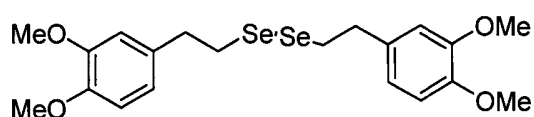
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (d, $J_{5,6}$ 8.1 Hz, 2H, H-5), 6.73 (m, 4H, H-2 y H-6), 3.87 y 3.85 (2 s, 4x3H, OMe), 2.90 (m, 4H, CH_2Se), 2.78 (m, 4H, CH_2Ar), ppm.

^{13}C -RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$): 148.9 (C-3), 147.6 (C-4), 133.9 (C-1), 120.2 (C-6), 111.7 y 111.3 (C-5 y C-2), 55.9 (OMe), 36.8 (CH_2Se), 25.4, (CH_2Ar) ppm.

EIMS m/z 409 ($[M - H]^+$, 10%), 433 ($[M+Na]^+$, 30%).

HREIMS Calc. para $C_{20}H_{26}O_4Se$ ($[M+Na]^+$): 433.0888. Encontrado: 433.0894.

Diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) (16)



5

A una suspensión enfriada a 0 °C de selenio negro (300 mg, 3.800 mmol) y NaOH (8.360 mmol, 334.4 mg) en tetrahydrofurano-agua 100:1 (13.5 ml), bajo atmósfera de argón, se fue añadiendo borohidruro sódico (8.360 mmol, 316.2 mg) en pequeñas porciones. Finalizada la adición se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó selenio negro (3.800 mmol, 300 mg), y se continuó la agitación en oscuridad durante 3 horas. Se añadió el bromuro de 3,4-dimetoxifenetilo **14** (1.902 mmol, 480.1 mg) disuelto en tetrahydrofurano (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente en oscuridad y atmósfera inerte 2 horas más. Se concentró a sequedad, se disolvió en agua (75 ml) y diclorometano (75 ml). Se separó la capa orgánica, y la acuosa se extrajo con 2x75 ml de CH_2Cl_2 . La fracción orgánica se lavó con 75 ml de cloruro sódico saturado, se secó con sulfato magnésico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:20 \rightarrow AcOEt-hexano 1:3), obteniéndose un sólido amarillento.

20

Rendimiento 437 mg, 94 %. R_F : 0.22 AcOEt-hexano (1:3). p.f.: 74-76 °C.

IR ν_{\max} : 1025, 2938, 2838, 1587, 1515, 1451, 1418, 1233, 1140, 852, 814, 766 cm^{-1} .

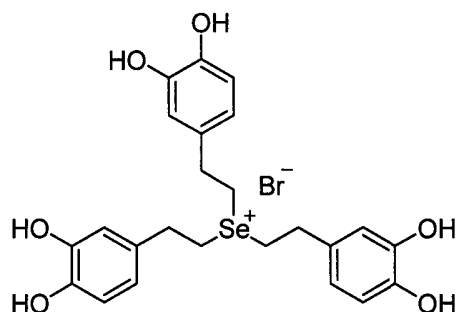
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.80 (d, $J_{5,6}$ 7.9 Hz, 2H, H-5), 6.74 (m, 4H, H-2 y H6), 3.87 y 3.85 (2s, 4x3H, OMe), 3.15 (m, 4H, CH_2Se), 2.99 (m, 4H, CH_2Ar), ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): 148.9 (C-3), 147.6 (C-4), 133.4 (C-1), 120.4 (C-6), 111.8 y 111.3 (C-2 y C-5), 55.9 (OMe), 37.2 (CH_2Se), 31.1, (CH_2Ar) ppm.

FABMS m/z 491 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5%), 513 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 18%).

HRFABMS Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8^{80}\text{Se}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 513.0054. Encontrado: 513.0059.

Bromuro de tris(3,4-dihidroxifenetil)selenonio (17)



5

A una disolución enfriada a -78 °C de selenuro de bis (3,4-dimetoxifenetilo) **15** (250 mg, 0.623 mmol) en diclorometano seco (8.5 ml), en atmósfera de argón y con tamiz molecular de 4 Å, se añadió tribromuro de boro (2.489 mmol, 235 μL) y la mezcla se agitó en oscuridad a -78 °C durante 30 minutos, y una hora a temperatura ambiente. Se adicionó entonces 1 ml de agua y se agitó 15 minutos más. Se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 25:1).

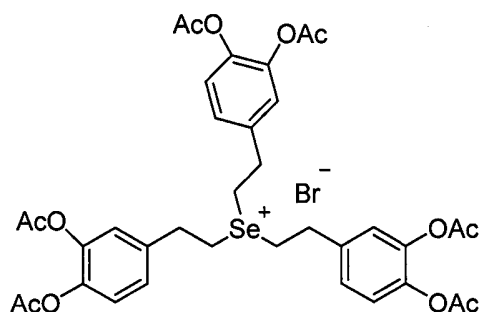
10

Rendimiento 238 mg, 67 %. R_F : 0.39 CH_2Cl_2 -MeOH (10:1).

15

IR	ν_{\max} : 1182, 3325, 2928, 2825, 1701, 1604, 1507, 1438, 1347, 1278, 1104, 1012, 783 cm^{-1} .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, MeOD): δ 6.67 (d, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 2H, H-6 y H-6'), 6.63 (d, $J_{3,5}$ 2.0 Hz, 2H, H-3, H-3'), 6.50 (dd, $J_{3,5}$ 2.0 Hz, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 2H, H5 y H-5'), 2.76 (m, 4H, CH_2Se), 2.68 (m, 4H, CH_2Ar), ppm.
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.5 MHz, MeOD): 146.1 (C-2 y C-2'), 144.6 (C-1 y C-1'), 134.6 (C-4 y C-4'), 120.7 (C-5 y C-5'), 116.6 y 116.3 (C-6, C6', C-3 y C-3'), 37.9 (CH_2Se), 26.1, ($\text{CH}_2\text{-Ar}$) ppm.
CIMS	m/z 491 ($[\text{M}^+]$, 10%).
HRFABMS	Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6^{80}\text{Se}$ ($[\text{M}]^+$): 491.0967. Encontrado: 491.0973.

Bromuro de tris (3,4-diacetoxifenetil)selenonio (18)



- A una disolución de bromuro de tris(3,4-diacetoxifenetil)selenonio **17** (50 mg, 0.0877 mmol) y en piridina (1 ml), enfriada a 0 °C se añadió anhídrido acético (1 ml) y la mezcla se agitó en oscuridad a durante 15 minutos. Se mantuvo en el congelador durante toda la noche. Se añadió 1 ml de H_2O y se concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía en columna (Hexano→AcOEt/Hexano 1:3), obteniéndose **18** como un aceite viscoso amarillento.
- 10 Rendimiento 55 mg, 76 %. R_F : 0.50 AcOEt-hexano (1:1).

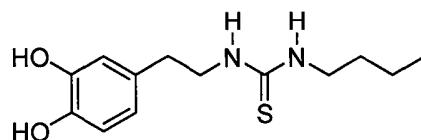
IR	ν_{\max} : 1173, 2928, 2851, 1763, 1502, 1426, 1370, 1254, 1203, 1173, 1104, 1008, 828 cm^{-1} .
$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (m, 6H, H-5 y H-2), 7.02 (m, 3H, H-6), 2.94 (m, 6H, CH_2Se), 2,78 (m, 6H, CH_2Ar), 2.28 (s, 3x3H, OAc)

	ppm.
^{13}C -RMN	(75.5 MHz, CDCl_3): 168.3 y 168.2 (2 C=O, OAc) 141.9 (C-3), 140.5 (C-4), 140 (C-1), 126.6 (C-6), 123.3 (C-2 y C-5), 36.5 (CH_2Se), 24.6, (CH_2Ar) 20.6 (4 CH_3 , OAc) ppm.
CIBMS	m/z 743 ($[\text{M}]^+$, 10%).
HREIMS	Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_{12}^{80}\text{Se}$ ($[\text{M}]^+$): 743.1607. Encontrado: 743.1660

Procedimiento general para la obtención de tioureas derivadas del hidroxitirosol.

5 A una disolución de clorhidrato de dopamina (300 mg, 1.582 mmol) y del isotiocianato correspondiente (1.898 mmol, 1.2 equivalentes) y en metanol (20 ml) se añadió trietilamina (1.582 mmol, 220 μL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante una hora. Se concentró a sequedad, y el bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna.

10 1-Butil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (**24**)



Se obtuvo a partir del butilisotiocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1), obteniéndose **24** como un sólido blanco.

15 Rendimiento 177 mg, 42 %. R_F : 0.16 CH_2Cl_2 -MeOH (20:1). p.f.: 95-96 $^\circ\text{C}$.

IR	ν_{max} : 1514, 3220, 3055, 2959, 2923, 2866, 1607, 1571, 1514, 1455, 1347, 1278, 1199, 966, 781 cm^{-1} .
^1H -RMN	(300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 6.68 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.54 (dd, $J_{2,6}$ 2.0 Hz, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.62 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.38 (m, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.71 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.2 Hz, 2H, CH_2Ar), 1.51 (m, 2H,

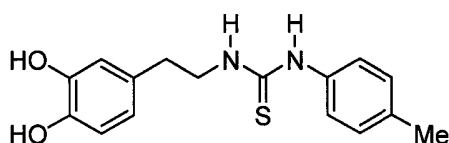
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, 1.34 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 0.94 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2}$ 7.3 Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 182.8 (C=S), 146.3 (C-3), 144.8 (C-4), 132.0 (C-1), 121.1 (C-6), 116.9 y 116.4 (C-2 y C-5), 46.9 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 44.9 ($\text{NHCH}_2\text{-Alifático}$), 35.7 (CH_2Ar), 32.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 21.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

CIMS m/z 269 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 211 ($[\text{M-Bu}]^+$, 3%).

HRCIMS Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 269.1324. Encontrado: 269.1324

1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(*p*-tolil) tiourea (25)



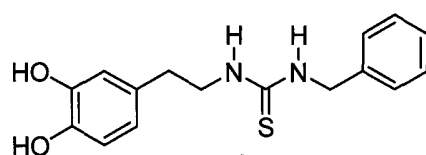
5 Se obtuvo a partir del *p*-tolilisotiocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 25:1), obteniéndose **25** como un sólido blanco.

Rendimiento 354 mg, 74 %. R_F : 0.25 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (20:1). p.f.: 151-153 °C.

IR (KBr): ν_{max} : 1509, 3351, 3190, 2971, 2922, 2870, 1598, 1542, 1448, 1349, 1276, 1188, 781 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.13 (m, 2H, H-3' y H-5'), 6.99 (m, 2H, H-2' y H-6'), 6.67 (d, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, $J_{2,6}$ 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.50 (d, $J_{2,6}$ 2.0 Hz, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.72 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2NH), 2.74 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2Ar), 2.31 (s, 3H, CH_3) ppm.

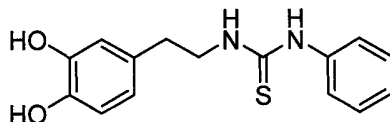
^{13}C -RMN (75.5 MHz, MeOD): 181.7 (C=Se), 146.4 (C-3), 144.9 (C-4), 137.3 (C-1'), 136.2 (C-4'), 131.8 (C-1), 131.0 (C-3' y C-5'), 126.0 (C-2' y C-6'), 121.1 (C-6), 116.9 y 116.5 (C-2 y C-5), 47.2 (CH_2NH), 35.2

(CH₂Ar) 21.0 (CH₃), ppm.CIMS m/z 303 [M+H]⁺, 18%.HRCIMS Calc. para C₁₆H₁₉N₂O₂S ([M+H]⁺): 303.1167. Encontrado: 303.1156**1-Bencil-3-(3,4-dihidroxifenetil)tiourea (26)**

Se obtuvo a partir del bencilisotiocianato. Se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂-MeOH 25:1), obteniéndose **26** como un sólido blanco.

5

Rendimiento 297 mg, 62 %. *R_F*: 0.25 CH₂Cl₂-MeOH (20:1). p.f.: 136-138 °C.IR ν_{max} : 1510, 3319, 3267, 2929, 2860, 1599, 1572, 1510, 1450, 1337, 1281, 1107, 1013, 804 cm⁻¹.¹H-RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7.28 (m, 5H, Ph), 6.68 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.52 (dd, *J*_{2,6} 1.8 Hz, *J*_{5,6} 8.0 Hz, 1H, H-6), 4.66 (sa, 2H, ArCH₂NH) 3.66 (sa, 2H, CH₂NH), 2.71 (t, *J*_{CH₂,CH₂} 7.2 Hz, 2H, CH₂Ar), ppm.¹³C-RMN (75.5 MHz, MeOH-*d*₄): 183.4 (C=S), 146.3 (C-3), 144.8 (C-4) 139.9 (C-1'), 131.9 (C-1), 129.5 y 128.4 (C-2', C-3', C-5' y C-6'), 128.2 (C-4'), 121.1 (C-6), 116.9 y 116.4 (C-2 y C-5), 48.2 (ArCH₂NH), 46.9 (CH₂NH), 35.7 (CH₂Ar) ppm.CIMS m/z 303 ([M+H]⁺, 27%)HRCIMS Calc. para C₁₆H₁₉N₂O₂S ([M+H]⁺): 303.1167. Encontrado: 303.1167

1-Fenil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (27)

Se obtuvo a partir del fenilisotiocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 40:1), obteniéndose **27** como un sólido blanco.

Rendimiento 420 mg, 92 %. R_F : 0.30 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (20:1). p.f.: 98-100 °C.

IR ν_{max} : 1517, 3340, 3220, 2938, 1706, 1599, 1493, 1444, 1351, 1279, 1177, 1109, 1022, 809 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD): δ 7.31 (m, 2H, H-3'y H-5'), 7.16 (m, 3H, H-2', H-4' y H-6'), 6.68 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.53 (dd, $J_{2,6}$ 2.0 Hz, $J_{5,6}$ 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.74 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2NH), 2.76 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2Ar), ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, MeOD): 181.8 (C=Se), 146.4 (C-3), 144.9 (C-4), 139.2 (C-1'), 131.9 (C-1), 130.4 (C-3' y C-5'), 126.9 (C-2' y C-6'), 125.7 (C-4'), 121.1 (C-6), 117.0 y 116.5 (C-2 y C-5), 47.3 (CH_2NH), 35.2 (CH_2Ar) ppm.

CIMS m/z 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 14%), 271 ($[\text{M} - \text{OH}]^+$, 2%).

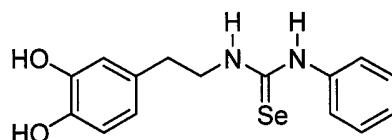
HRCIMS Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 289.1011. Encontrado: 289.1008

Procedimiento general para la obtención de selenoureas derivadas del hidroxitirosol.

10 A una disolución de clorhidrato de dopamina (300 mg, 1,582 mmol) y del isoselenocianato correspondiente (1,898 mmol, 1,2 equivalentes) y en metanol (20 ml) se añadió trietilamina (1,582 mmol, 220 μl) y la mezcla se agitó en oscuridad a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón

durante una hora. Se concentró a sequedad, y el bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna.

1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-fenil selenourea (31)



5

Se obtuvo a partir de fenilisoselenocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 40:1), obteniéndose **31** como un sólido amarillento.

Rendimiento 493 mg, 93%. R_f : 0.32 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (20:1). p.f.: 106-108 °C.

10

IR (KBr): ν_{max} : 1549, 3215, 2362, 1597, 1510, 1447, 1348, 1281, 1187, 1113, 810 cm^{-1} .

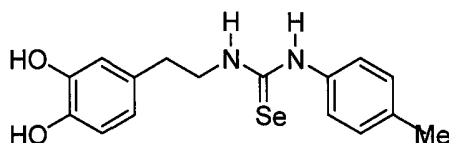
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.35 (m, 2H, H-3'y H-5'), 7.23 (m, 1H, H-4'), 7.08 (m, 2H, 7.6 Hz H-2'y H-6'), 6.68 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.53 (d, $J_{5,6}$ 7.8 Hz, 1H, H-6), 3.81 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.2 Hz, 2H, CH_2NH), 2.78 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.2 Hz, 2H, CH_2Ar), ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 178.8 (C=Se), 146.4 (C-3), 144.9 (C-4 y C-1'), 131.6 (C-1), 130.8 (C-3' y C-5'), 127.1 (C-4'), 126.1 (C-2' y C-6'), 121.1 (C-6), 117.0 y 116.5 (C-2 y C-5), 49.9 (CH_2NH), 35.2 (CH_2Ar) ppm.

FABMS m/z 337 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 22%), 359 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 25%).

HRFABMS Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $^{80}\text{SeNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 359.0285. Encontrado: 359.0275.

1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(p-tolil) selenourea (32)



Se obtuvo a partir de *p*-tolilisoselenocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 30:1), obteniéndose **32** como un sólido amarillento.

Rendimiento 530 mg, 96 %. R_F : 0.28 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (20:1). p.f.: 142-148 °C.

IR (KBr): ν_{max} : 1509, 3446, 3307, 2950, 1599, 1510, 1460, 1281, 1184, 1106, 1021, 810 cm^{-1} .

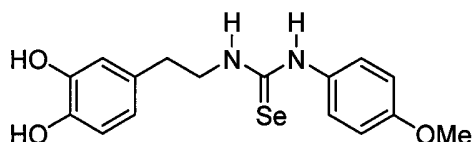
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 7.15 (m, 2H, H-3'y H-5'), 6.94 (m, H-2'y H-6'), 6.67 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.51 (d, $J_{5,6}$ 7.9 Hz, 1H, H-6), 3.79 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2NH), 2.76 (t, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$ 7.0 Hz, 2H, CH_2Ar), 2.31 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 178.5 (C=Se), 146.4 (C-3), 144.9 (C-4), 138.1 (C-1'), 135.6 (C-3' y C-5'), 131.6 (C-1 y C-4'), 126.2 (C-2' y C-6'), 121.5 (C-6), 117.0 y 116.5 (C-2 y C-5), 56.0 (Me), 49.9 (CH_2NH), 35.2 (CH_2Ar) ppm.

FABMS m/z 351 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 43%), 373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 39%).

HRFABMS Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{80}\text{SeNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 373.0421. Encontrado: 359.0431

5 **1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(*p*-metoxifenil) selenourea (33)**



Se obtuvo a partir de *p*-metoxifenilisoselenocianato. Se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 20:1), obteniéndose **33** como un sólido amarillento.

10 Rendimiento 561 mg, 97 %. R_F : 0.42 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (10:1). p.f.: 144-146 °C.

IR (KBr): ν_{max} : 1508, 3309, 3061, 2843, 1590, 1547, 1466, 1342, 1275, 1238, 1170, 1104, 1024, 828 cm^{-1}

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 6.98 (m, 2H, H-3'y H-5'), 6.88 (m, H-2'y H-6'), 6.67 (m, 2H, H-2 y H-5), 6.50 (d, $J_{5,6}$ 7.9 Hz, 1H, H-6), 3.77 (m,

5H, CH₂NH y OMe), 2.75 (t, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ 7.1 Hz, 2H, CH₂Ar) ppm.

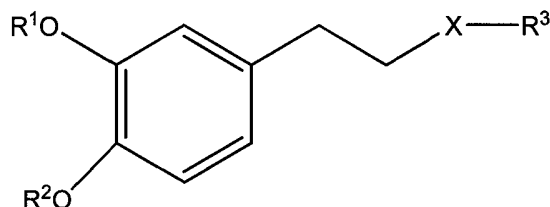
¹³C-RMN (75.5 MHz, MeOH-*d*₄): 178.7 (C=Se), 146.4 (C-3), 144.9 (C-4), 160.1 (C-4'), 131.6 (C-1), 130.7 (C-1'), 128.6 (C-2' y C-6'), 121.1 (C-6), 117.0 y 116.5 (C-2 y C-5), 116.0 (C-3' y C-5'), 56.0 (OMe), 49.9 (CH₂NH), 35.3 (CH₂Ar) ppm.

FABMS m/z 367 ([M+H]⁺, 20%), 389 ([M+Na]⁺, 39%)

HRFABMS Calc. para C₁₆H₁₈N₂O₃⁸⁰SeNa ([M+Na]⁺): 389.0394. Encontrado: 389.0380

REIVINDICACIONES

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

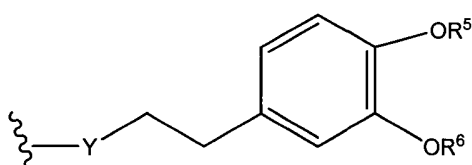


5

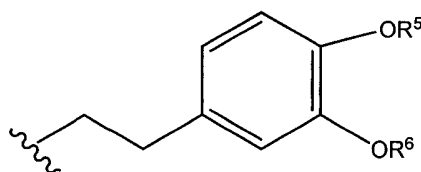
donde: R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo (C_1-C_4) o acetilo ($-COCH_3$).

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), acetilo, $-C(=Z)-NH-R^7$, el grupo de fórmula (II) o el grupo de fórmula (III):

10



(II)



(III)

15

X se selecciona de entre S, Se, NH o $X'-R^4$; donde X' es S o Se y R^4 es el grupo de fórmula (III);

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o acetilo;

20

Y es S o Se;

Z es S o Se; y

R^7 se selecciona de entre alquilo (C_1-C_{18}), fenilo, sustituido o sin sustituir o bencilo, sustituido o sin sustituir,

25

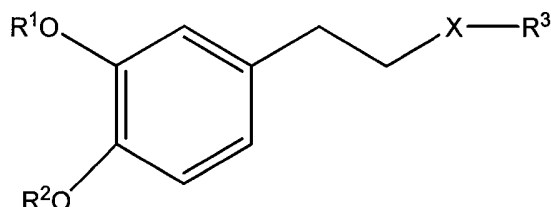
para la elaboración de una composición antioxidante.

- 2.- Uso según la reivindicación anterior, donde R^1 y/o R^2 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 3.- Uso según la reivindicación anterior, donde R^1 y R^2 son hidrógeno.
- 5
- 4.- Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es S o Se.
- 5.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 es hidrógeno o acetilo.
- 10
- 6.-Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 es el grupo de fórmula (II).
- 7.-Uso según la reivindicación anterior, donde Y es S o Se y los radicales R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 15
- 8.-Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^3 es el grupo de fórmula (III).
- 20
- 9.-Uso según la reivindicación anterior, donde R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 10.-Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es $X'-R^4$.
- 25
- 11.-Uso según la reivindicación anterior, donde X' es Se y R^3 es el grupo de fórmula (III).
- 12.- Uso según la reivindicación 11, donde R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 30

- 13.-Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde la sal formada es un halogenuro.
- 5 14.- Uso según la reivindicación anterior, donde la sal es de bromuro.
- 15.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es NH.
- 16.- Uso según la reivindicación anterior, donde R^3 es el grupo $-C(=Z)-NH-R^7$.
- 10 17.-Uso según la reivindicación anterior, donde Z es S.
- 18.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, donde R^7 se selecciona de entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por al menos un grupo alquilo (C_1-C_4) o bencilo.
- 15 19.- Uso según la reivindicación anterior, donde R^7 se selecciona de entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por un metilo o bencilo.
- 20 20.-Uso según la reivindicación 16, donde Z es Se.
- 21.-Uso según la reivindicación anterior, donde R^7 es un fenilo, sustituido o sin sustituir.
- 25 22.-Uso según la reivindicación anterior, donde el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxilo.
- 23.-Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de la lista que comprende:
- 30 4-(2-Acetiltoetil)-1,2-diacetoxibenceno (8)
4-(2-Sulfaniletil)benceno-1,2-diol (10)
Disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenilo) (11)

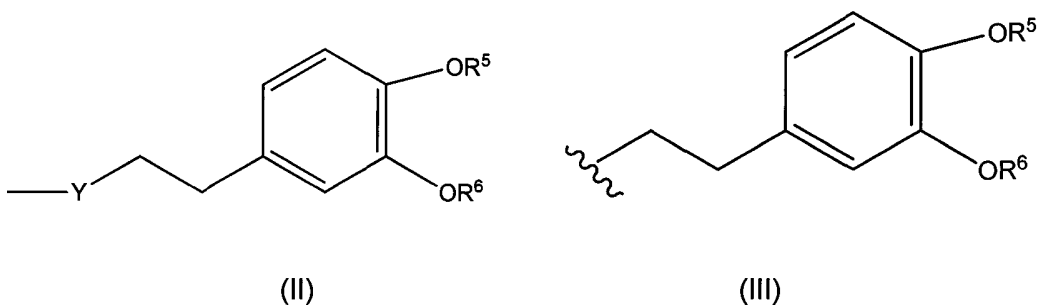
- Diselenuro de bis (3,4-dihidroxifenetilo) (13)
 Bromuro de tris(3,4-dihidroxifenetil)selenonio (17)
 1-Butil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (24)
 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-tolil) tiourea (25)
 5 1-Bencil-3-(3,4-dihidroxifenetil)tiourea (26)
 1-Fenil-3-(3,4-dihidroxifenetil) tiourea (27)
 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-fenil selenourea (31)
 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-tolil) selenourea (32)
 1-(3,4-Dihidroxifenetil)-3-(p-metoxifenil) selenourea (33)
 10 Diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenetilo) (12)
 Selenuro de bis (3,4-dimetoxifenetilo) (15)
 Diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) (16) o
 Bromuro de tris (3,4-diacetoxifenetil)selenonio (18).
- 15 24.-Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento.
- 25.-Uso del compuesto de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la elaboración de un medicamento para el
 20 tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias, tumorales, neurodegenerativas, trombosis, cardiovasculares o infecciosas.
- 26.- Compuesto de fórmula general (I):

25



donde: R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo (C_1 - C_4) o acetilo ($-COCH_3$).

5 R^3 se selecciona de entre $-C(=Z)-NH-R^7$, el grupo de fórmula (II) o el grupo de fórmula (III):



10

X se selecciona de entre S, Se, NH o $X'-R^4$; donde X' es S o Se y R^4 es el grupo de fórmula (III);

R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4) o acetilo;

15

Y es S o Se;

Z es S o Se; y

R^7 se selecciona de entre alquilo (C_1 - C_{18}), fenilo, sustituido o sin sustituir o bencilo, sustituido o sin sustituir.

20 27.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^1 y/o R^2 son hidrógeno, metilo o acetilo.

28.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^1 y R^2 son hidrógeno.

25

29.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, donde X es S o Se.

- 30.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, donde R^3 es el grupo de fórmula (II).
- 5 31.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde Y es S o Se y los radicales R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 32.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, donde R^3 es el grupo de fórmula (III).
- 10 33.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 34.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, donde X es $X'-R^4$.
- 15 35.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde X' es Se y R^3 es el grupo de fórmula (III).
- 36.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^5 y/o R^6 son hidrógeno, metilo o acetilo.
- 20 37.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, donde la sal formada es un halogenuro.
- 25 38.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde la sal es de bromuro.
- 39.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, donde X es NH.
- 30 40.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R^3 es el grupo - $C(=Z)-NH-R^7$.

- 41.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde Z es S.
- 42.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 40 o 41, donde R⁷ se selecciona de entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por al menos un grupo alquilo (C₁-C₄) o bencilo.
- 43.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R⁷ se selecciona de entre butilo, fenilo, fenilo sustituido por un metilo o bencilo.
- 44.- Compuesto según la reivindicación 40, donde Z es Se.
- 45.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde R⁷ es un fenilo, sustituido o sin sustituir.
- 46.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido por un grupo alquilo (C₁-C₄) o un grupo alcoxilo.
- 47.- Compuesto según la reivindicación 26, donde el compuesto se selecciona de la lista que comprende:
- Disulfuro de bis(3,4-dihidroxifenilo) (11)
 - Diselenuro de bis (3,4-dihidroxifenilo) (13)
 - Bromuro de tris(3,4-dihidroxifenil)selenonio (17)
 - 1-Butil-3-(3,4-dihidroxifenil) tiourea (24)
 - 1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(p-tolil) tiourea (25)
 - 1-Bencil-3-(3,4-dihidroxifenil)tiourea (26)
 - 1-Fenil-3-(3,4-dihidroxifenil) tiourea (27)
 - 1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-fenil selenourea (31)
 - 1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(p-tolil) selenourea (32)
 - 1-(3,4-Dihidroxifenil)-3-(p-metoxifenil) selenourea (33)
 - Diselenuro de bis(3,4-diacetoxifenilo) (12)
 - Selenuro de bis (3,4-dimetoxifenilo) (15)

Diselenuro de bis(3,4-dimetoxifenetilo) (16) o
Bromuro de tris (3,4-diacetoxifenetil)selenonio (18)

5 48.- Composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I)
descrito según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 44.

49.-Composición según la reivindicación anterior, donde dicha composición
es alimentaria, nutracéutica, cosmética o farmacéutica.

10 50.-Composición según la reivindicación 49 que además comprende un
vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 51.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 49 o 50, donde
además comprende otro principio activo.

52.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde
dicha composición se encuentra en una forma adecuada para su
administración tópica, oral o parenteral.

20 53.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, donde
dichas composición están en forma de emulsión, complejo o capsulada.

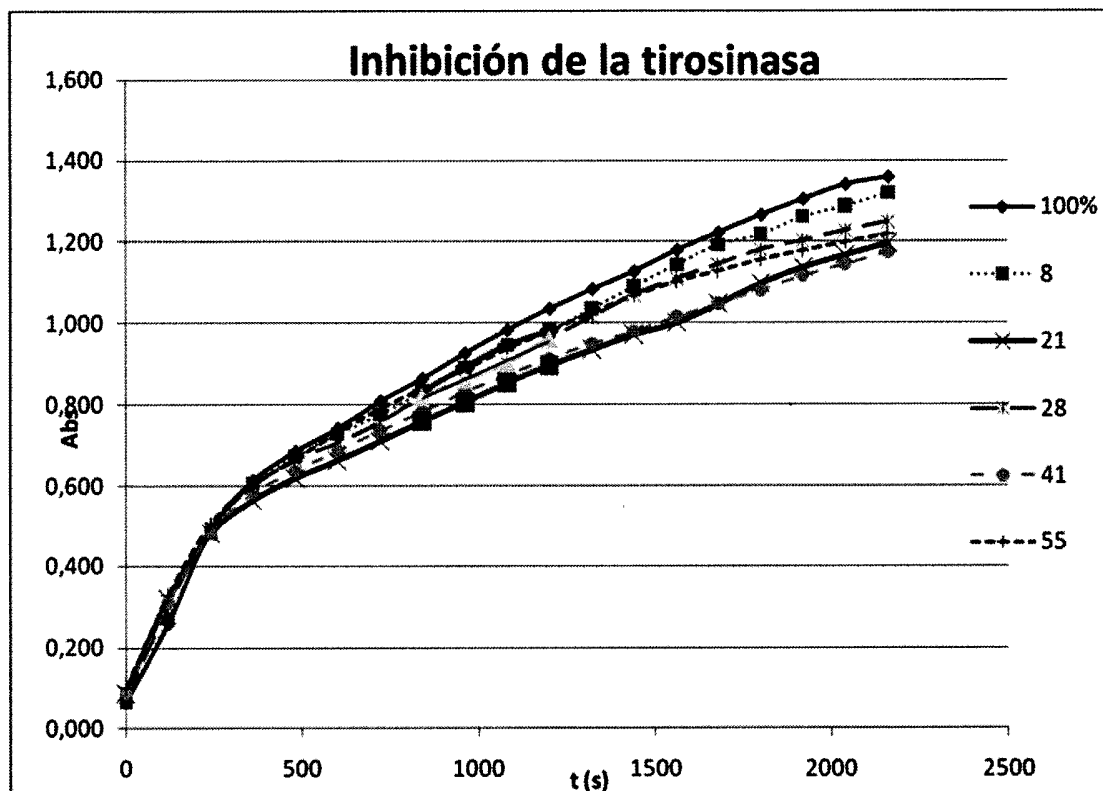


FIG.1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201100639

22 Fecha de presentación de la solicitud: 03.06.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2008/0064687 A1 (SUH, Y.G. ET AL.) 13.03.2008, párrafos [0008]-[0021]; párrafo [0002]; párrafo [0007]; página 76, tabla, compuesto 25-14.	24-28,39-43,48-53
X	ALI, A.R. et al. "A greener synthetic protocol for the preparation of carbodiimide". Tetrahedron Letters, 2010, Volumen 51, páginas 1019-1021. [Disponible en línea el 11.12.2009]. Ver página 1020, tabla 1, compuesto 15.	26-28,39-43
X	TAKEUCHI, T. et al. "Dopamine selective molecularly imprinted polymers via post-imprinting modification". Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, Volumen 4, páginas 565-568. [Disponible en línea el 05.01.2006]. Ver página 567, parte experimental, compuestos 2 y 3.	26-29
X	PATEL, R.B. et al. "Synthesis and studies of novel homoveratryl based thiohydantoins as antibacterial as well as anti-HIV agents". Indian Journal of Chemistry, Julio 2006, Volumen 45B, páginas 1716-1721. Ver página 1717, esquema 1, compuesto 1.	26,27,39-41
X	WO 2007/107352 A1 (THE EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY LABORATORY) 27.09.2007, página 57, fórmula general (VI); páginas 64-67, tabla 1.	24-28,39-43,48-53
X	WO 2 002/033596 A 1 (APP LIED RESEARCH SYSTEMS AR C HOLDING N. V.) 25.04.2002, página 1, líneas 5-11; página 85.	26-28,39-43,47
X	AMBITER (Chemical Library). RN: 473878-33-0. N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-(4-metilfenil)tiourea. Disponible el 19.02.2002. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 16.04.2012]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	26-28,39-43,47
X	AMBITER (Chemical Library). RN: 481666-01-7. N-butyl-N'-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]tiourea. Disponible el 27.01.2003. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 16.04.2012]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	26-28,39-43,47

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
30.04.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201100639

22 Fecha de presentación de la solicitud: 03.06.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	AMBITER (Chemical Library). RN: 475371-41-3. N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-(fenilmetil)tiourea. Disponible el 04.02.2003. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 16.04.2012]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	26-28,39-43,47
X	AMBITER (Chemical Library). RN: 474253-01-7. N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-feniltiourea. Disponible el 27.01.2003. Base de datos: REGISTRY [en línea] [recuperado el 16.04.2012]. Recuperado de STN Internacional, Columbus, Ohio (EE.UU.).	26-28,39-43,47

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.04.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C321/10 (2006.01)
C07C321/20 (2006.01)
C07C335/12 (2006.01)
C07C391/00 (2006.01)
A61K31/095 (2006.01)
A61K31/10 (2006.01)
A61K31/17 (2006.01)
A61P7/02 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)
A61P31/00 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

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

C07C, A61K, A61P

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

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.04.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-23,30-38,44-46	SI
	Reivindicaciones 24-29,39-43,47-53	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-23,30-38,44-46	SI
	Reivindicaciones 24-29,39-43,47-53	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2008/0064687 A1 (SUH, Y.G. et al.)	13.03.2008
D02	ALI, A.R. et al. Tetrahedron Letters, 2010, Vol. 51, pp. 1019-1021	11.12.2009
D03	TAKEUCHI, T. et al. Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, Vol. 4, pp. 565-568	05.01.2006
D04	PATEL, R.B. et al. Indian Journal of Chemistry, Julio 2006, Vol. 45B, pp. 1716-1721	00.07.2006
D05	WO 2007/107352 A1	27.09.2007
D06	WO 2002/033596 A1	25.04.2002
D07	AMBITER (Chemical Library). RN: 473878-33-0.	19.02.2002
D08	AMBITER (Chemical Library). RN: 481666-01-7.	27.01.2003
D09	AMBITER (Chemical Library). RN: 475371-41-3.	04.02.2003
D10	AMBITER (Chemical Library). RN: 474253-01-7.	27.01.2003

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

El objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I), el uso de dicho compuesto para la elaboración de una composición antioxidante y una composición que comprende al menos uno de estos compuestos de fórmula general (I).

El documento D01 divulga una serie de compuestos derivados de tiourea de fórmula general (I) que, cuando R¹ es un anillo bencénico, R⁴ R⁵ son hidroxilo o alcoxilo, X es S, Y es NR³ y R³ es alquilo o fenilalquilo, solapa con la fórmula general (I) de la invención (ver párrafos [0008]-[0021]). Estos compuestos tienen diversas propiedades farmacológicas, por lo que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, como son procesos antiinflamatorios, ulcerosos o neurodegenerativos, por lo que el documento divulga también las composiciones farmacéuticas que los comprenden (ver párrafos [0002] y [0007]). En el documento se recogen compuestos concretos que se incluyen dentro de la fórmula general (I) de la invención, como, por ejemplo, el compuesto **25-14** (siendo en dicha fórmula (I) de la invención X=NH, R¹=H, R²=Me, R³ es C(=S)NHR⁷ y R⁷=(CH₂)₂Ph) (ver página 76, tabla).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **24-28, 39-43, 48-53** no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga una tiourea de fórmula **15** (1-(3,4-dimetoxifenil)-3-feniltiourea), que se incluye dentro de la fórmula general (I) de la invención, cuando en esta última X es NH, R¹ y R² son Me, R³ es C(=S)NHR⁷ y R⁷ es fenilo (ver página 1020, tabla 1, compuesto **15**).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **26-28, 39-43** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga el 2-(3,4-dihidroxifenil)etiltioacetato (**2**) y el 1,2-dihidroxi-4-(2-mercaptoetil)benceno (**3**) (ver página 567, parte experimental). Estos compuestos se incluyen dentro de la fórmula general (I) de la invención, siendo X=S, R¹=R²=H, R³=acetilo en **2**; X es S, R¹=R²=R³=H en **3**. Así, los compuestos **2** y **3** recogidos en este documento son exactamente los compuestos **8** y **10** de la solicitud.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **26-29** no presenta novedad a la luz de lo divulgado en el documento D03.

El documento D04 divulga la N,N'-bis(3,4-dimetoxifeniletil)tiourea (**1**), que se incluye dentro de la fórmula general (I) de la invención, siendo X=NH, R¹=R²=R⁵=R⁶=CH₃, R³=C(=S)NHR⁷, R⁷=(CH₂)₂-(3,4-dimetoxi)fenilo (ver página 1717, esquema 1).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **26, 27, 39-41** no es nuevo según lo divulgado en el documento D04.

El documento D05 divulga una serie de compuestos que inhiben la proliferación celular (página 1, líneas 5-8) y que presentan una fórmula general (VI), que solapa con la fórmula (I) de la invención, cuando X es NH, R³ es C(=S)NHR⁷ y R⁷ es arilalquilo (ver página 57). El documento divulga también una serie de compuestos, como son los compuestos (XII) (página 64, tabla 1), (XVIII) (página 65), (XXXVI) (página 66), (XXXIX) y (XLVI) (página 67); y las composiciones farmacéuticas que los comprenden (ver reivindicación 22).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **24-28, 39-43, 48-53** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D05.

El documento D06 divulga un método computacional para el análisis subestructural útil para el descubrimiento de fármacos. Entre los compuestos divulgados se encuentra el N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-(4-metilfenil)tiourea (compuesto **25** de la invención; ver página 1, líneas 5-11; página 85), que aparece también divulgado como parte de una librería química (ver documento D07 en el Informe sobre el Estado de la Técnica).

El documento D08 divulga el compuesto N-butil-N'-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]tiourea (compuesto **24** de la invención) como parte de una librería química.
26-28, 39-43, 47

El documento D09 divulga el compuesto N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-(fenilmetil)tiourea (compuesto **26** de la invención) como parte de una librería química.
26-28, 39-43, 47

El documento D10 divulga el compuesto N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-N'-feniltiourea (compuesto **27** de la invención) como parte de una librería química.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **26-28, 39-43, 47** no es nuevo según lo divulgado en cada uno de los documentos D06-D10 tomados por separado.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia el objeto de las reivindicaciones **1-23**, que se refieren al uso del compuesto de la invención para la elaboración de una composición antioxidante; **30-38**, relativas a compuestos de fórmula (I) en los que R³ es el grupo (II) ó (III); y **44-46**, que se refieren a los compuestos de fórmula (I) en los que Z es Se.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-23, 30-38 y 44-46** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.