

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 682**

21 Número de solicitud: 201731222

51 Int. Cl.:

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 69/347 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/223 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

17.10.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.04.2019

71 Solicitantes:

MARCOS CONTRERAS, María Luisa (100.0%)
TRILLA Nº 15 - 3º C
47009 VALLADOLID ES

72 Inventor/es:

MARCOS CONTRERAS, María Luisa y
MARTÍN RAMOS, Pablo

74 Agente/Representante:

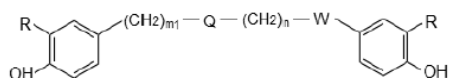
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **COMPUESTOS CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS Y SU MÉTODO DE PRODUCCIÓN**

57 Resumen:

Compuestos con propiedades terapéuticas y su método de producción.

Esta invención se refiere a compuestos de estructura A con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, bactericidas y/o fungicidas. Adicionalmente, también se proporcionan diferentes métodos para la obtención de este tipo de compuestos, composiciones que los comprenden, y su uso como bactericida, fungicida, antioxidante o antiinflamatorio.



DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS Y SU MÉTODO DE PRODUCCIÓN

5

Sector de la técnica

La presente invención se enmarca en el campo de la Química Orgánica y se refiere a moléculas con propiedades terapéuticas y, en particular, a moléculas con propiedades
10 antioxidantes, antiinflamatorias, bactericidas y/o fungicidas. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para producir estas moléculas mediante síntesis química.

Antecedentes de la invención

15 La proliferación de bacterias patógenas, tanto grampositivas como gramnegativas, supone un grave problema sanitario. Para combatir este tipo de bacterias se utilizan habitualmente antibióticos. Sin embargo, debido al uso continuado de estos compuestos, las bacterias tienden a generar resistencias, haciendo necesario el desarrollo de nuevos compuestos con propiedades bactericidas.

20

Desde hace mucho tiempo se conocen las propiedades terapéuticas del propóleo o própolis, material resinoso y aromático que las abejas elaboran a partir de exudados de diversas plantas. Se ha comprobado que las especies del género *Populus* son la fuente principal de exudados vegetales para la elaboración del propóleo de zonas templadas.

25

El propóleo se aplica en las paredes internas de la colmena para tapar agujeros, grietas y proteger la entrada. También es una sustancia embalsamadora, para cubrir a los invasores de la colmena que las abejas han matado y que no pueden transportar fuera de la misma. Las abejas hacen uso de las propiedades del propóleo y de su acción biológica, ya que de
30 esta forma evitan la putrefacción de los intrusos embalsamados y minimizan la incidencia de bacterias y moho dentro de la colmena.

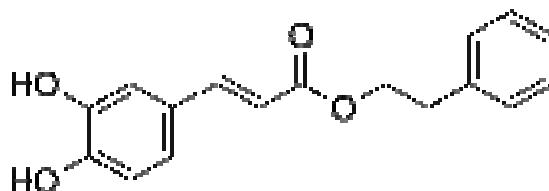
Existen diversos estudios donde se han descrito las propiedades como antibacteriano, antifúngico y antiviral del propóleo. Además, este producto se ha utilizado como
35 antiinflamatorio, antiulceroso, antitumoral, hepatoprotector, inmunoestimulante y anestésico local (Farré R, Frasquet I, Sánchez A, 2.004 *Ars Pharmaceutica*).

Sin embargo, uno de los principales problemas para el consumo generalizado de propóleo es la gran variabilidad de su composición química en función del sitio de colecta, en particular, de la vegetación que predomina alrededor de la colmena en un radio de hasta 2 km, de los diferentes ecosistemas e incluso de la estación del año en la que se realiza su recolección. La composición del propóleo es muy heterogénea, ya que está formado por más de ciento cincuenta compuestos diferentes y de manera general incluye ácidos grasos, fibras, azúcares, minerales y aminoácidos, junto con resinas, cera, polen, aceites esenciales, y otros compuestos orgánicos.

10

Entre los compuestos orgánicos presentes en el propóleo predominan los flavonoides (flavonas, flavanonas, flavonoles, antocianidinas e isoflavonas), y los fenilpropanoides. Entre estos últimos destacan el ácido cinámico, el ácido p-coumárico, el cafeico, el ferúlico y el sinápico, junto con diferentes ésteres formados por los ácidos citados con otros compuestos alcohólicos (*Mercedes Campo Fernández, Tesis Doctoral, 2007 Univ. La Habana*). Entre estos esterres destaca el denominado CAPE, en inglés "Caffeic Acid Phenethyl Ester", representado en siguiente estructura química:

15



CAPE

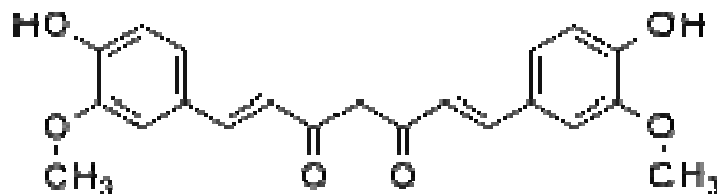
20

Sobre este compuesto se han realizado numerosas pruebas para verificar sus propiedades terapéuticas y se ha llegado a la conclusión de que inhibe significativamente el crecimiento de la mayoría de las bacterias grampositivas, mientras que sólo tiene un ligero efecto inhibitor sobre las bacterias gramnegativas. Los resultados muestran que el tratamiento continuo de bacterias grampositivas con CAPE durante al menos 6 horas da lugar a una inhibición irreversible del crecimiento bacteriano (efecto bactericida). La aplicación durante períodos más cortos de tiempo tiene efecto bacteriostático (detención del crecimiento bacteriano). Los efectos producidos son resultado de las lesiones y disrupciones que se producen en las membranas de las bacterias (*Mahmoud Huleihel et al, Ben-Gurion University, 2015, Journal of Molecular Biochemistry; Jan Šmidrkal, Institute of Chemical Technology of Prague, 2010, Czech J. Food Science*).

25

30

Otra molécula con propiedades terapéuticas similares a las descritas anteriormente es la curcumina (diferuloylmetano, CAS nº. 458-37-7), presente de forma natural en el rizoma de la planta del mismo nombre, cultivada principalmente en la India y utilizada desde la antigüedad para diversas aplicaciones.



5

Estructura ceto de la curcumina

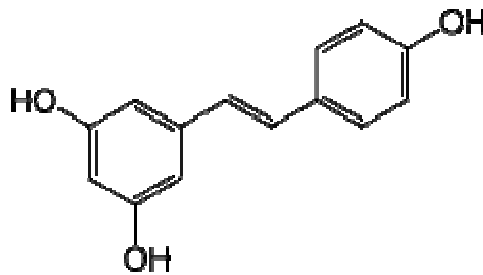
La curcumina es conocida por que posee varias actividades biológicas promovidas por su efecto antioxidante, pero también por su fuerte potencial frente a bacterias resistentes a los antibióticos, particularmente en infecciones nosocomiales. En las pruebas clínicas que se han realizado hasta la fecha se ha visto que el mecanismo de afectación de las bacterias es similar al del CAPE, produciéndose daños importantes en la membrana (Smith, A.J., Oertle, J. and Prato, D. (2015) *Multiple Actions of Curcumin Including Anticancer, Anti-Inflammatory, Antimicrobial and Enhancement via Cyclodextrin. Journal of Cancer Therapy, 6, 257-272;* Keivan Zandi et al, 2.014, *BioMed Research International*).

Las moléculas con propiedades terapéuticas mencionadas anteriormente son de origen natural, lo que conlleva varios problemas que dan como resultado una utilización limitada de estos compuestos activos fuera de los usos tradicionales. En particular, para obtener CAPE o curcumina a partir de su fuente natural son necesarios complejos procesos de extracción y purificación con objeto de aislar los compuestos activos del resto de compuestos presentes en el material vegetal de partida.

Aunque la molécula de CAPE podría obtenerse por síntesis química (mediante una reacción de esterificación entre el ácido cafeico y el alcohol fenético), los reactivos necesarios para llevar a cabo esta síntesis, en particular el ácido cafeico, tienen un coste elevado, lo que supone una severa limitación para la comercialización final del producto. Tal como se ha mencionado anteriormente, el CAPE no tiene actividad biocida con las bacterias gramnegativas. Por lo tanto, sería deseable obtener nuevos compuestos con actividad bactericida frente a bacterias grampositivas y gramnegativas que pudieran obtenerse mediante síntesis química a partir de productos de partida económicos y disponibles.

Por otra parte, en un estudio realizado por N. Joodan et al. (*N. Joodan et al. (2014), A study of the antibacterial activity of L-Phenylalanine and L-Tyrosine esters in relation to their CMCs and their interactions with 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DPPC as model membrane, Microbiological Research, 169, 675-685*), sobre las propiedades bactericidas de ésteres de cadena alquílica derivados de L-fenilalanina y L-tirosina, se pone en evidencia que variaciones en la longitud de la cadena alquílica del éster afectan significativamente la actividad bactericida del compuesto en cuestión.

Otro compuesto que actúa como antioxidante y antibacteriano es el resveratrol.



10

Estructura química del resveratrol.

El resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) es una fitoalexina presente en las uvas, el vino tinto, los cacahuetes, los arándanos y las fresas. Junto a sus propiedades antioxidantes posee actividad contra las bacterias grampositivas, resultando aconsejable tanto para uso medicinal como para la conservación de los alimentos (*Paulo, L., Ferreira, S., Gallardo, E. et al. World J Microbiol Biotechnol (2010) 26: 1533. doi:10.1007/s11274-010-0325-7*).

Desde hace muchos años se ha estado buscando un antibiótico tópico seguro, eficaz y con los mínimos efectos adversos para el paciente. Las condiciones que debe cumplir el antibiótico tópico ideal pueden resumirse en:

1. Que tenga un amplio espectro de actividad para patógenos cutáneos.
2. Que posea un efecto antibacteriano persistente.
3. Baja capacidad de inducir resistencia.
4. Ausencia de resistencia cruzada con antibióticos de uso sistémico.
5. Buena tolerabilidad, baja incidencia de alergia.
6. Reducida ausencia de toxicidad e incidencia de alergia.
7. Buena penetración en piel y costras.
8. Bajo coste.

30

Dentro de los actuales antibióticos tópicos, son dos los que se acercan al cumplimiento de estas condiciones: la mupirocina y el ácido fusídico, los cuales vienen siendo utilizados ampliamente en dermatología. El uso de bactericidas tópicos tiene las siguientes ventajas sobre el tratamiento sistémico u oral:

5

- Libera altas concentraciones directamente en el área de infección.
- Mínima absorción sistémica, evitando la toxicidad y mínimo riesgo de efectos adversos.
- Disminuye la inducción de resistencia bacteriana.
- Alta versatilidad, pudiendo ser usado en la profilaxis y tratamiento de infecciones.
- Son excelentes para su uso en heridas abiertas.
- Conserva la humedad de las heridas.
- Minimizan la adherencia de los vendajes.
- Proporcionan una opción segura y efectiva en la curación de heridas.

10

15

En general, está demostrado que los agentes antimicrobianos tópicos utilizados adecuadamente en las heridas disminuyen el riesgo de infección y morbilidad, ya que las heridas infectadas curan más lentamente y pueden llevar a una infección sistémica.

20

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos que se describen en este documento. Estos compuestos tienen al menos una de las capacidades terapéuticas descritas en este documento, es decir, son antioxidantes, antiinflamatorios, bactericidas y/o fungicidas.

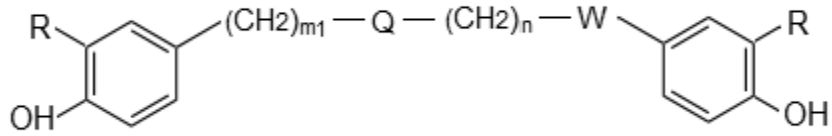
25

Preferentemente, estos compuestos presentan actividad bactericida frente a bacterias grampositivas y/o gramnegativas.

30

También forma parte de la presente invención un proceso preferente de obtención de estos compuestos. En particular, un proceso de obtención que utiliza como productos de partida compuestos económicamente asequibles.

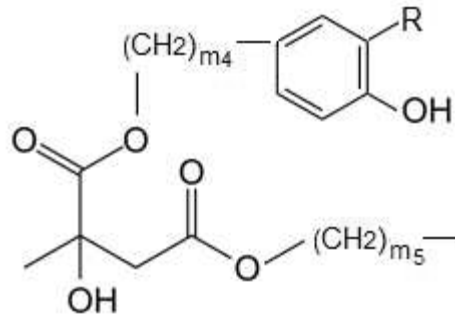
En particular, en la presente solicitud de patente se describen **compuestos de tipo A**, cuya estructura general está indicada a continuación:



Estructura general de los compuestos de tipo A.

donde

- Cada R se selecciona independientemente entre H y OH;
 5 Q se selecciona entre $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COO-}$ y $-\text{OCO-}$;
 m_1 se selecciona entre 1 y 2;
 n es un valor entre 1 y 4;
 W se selecciona entre un enlace simple, $-\text{OCO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2\text{)}_{m_2}\text{-}$, $-\text{COO-}(\text{CH}_2\text{)}_{m_3}\text{-}$ y un fragmento de estructura química B,



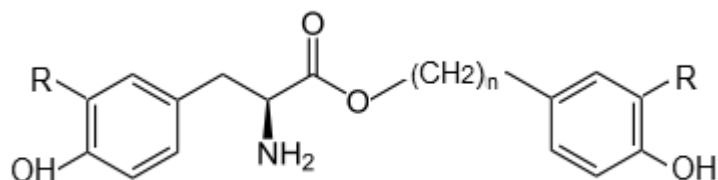
10

Estructura química B

donde

- m_2 , m_3 , m_4 y m_5 se seleccionan independientemente entre 1 y 2;
 R se selecciona entre H y OH; y
 15 siempre que cuando W sea el fragmento de estructura química B, n es igual a 1.

En realizaciones preferidas de la presente invención, el **compuesto de tipo A** tiene una estructura general AI:



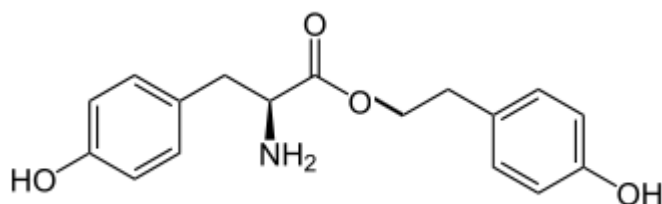
20

Estructura general del compuesto de tipo AI

donde

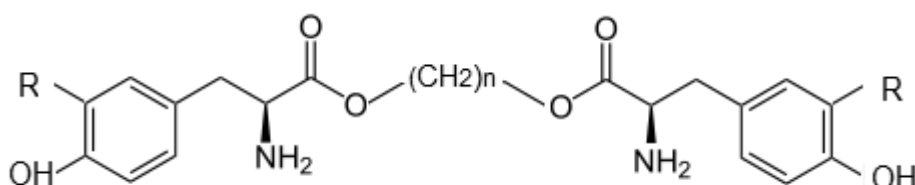
cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y
n se selecciona entre 1 y 2.

En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de tipo AI que se describe en esta
5 solicitud de patente es el derivado de L-tirosina y tirosol. Este compuesto también se
denomina en este documento Tirosina Tirosol Ester (TTE).



Estructura del TTE

10 En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el **compuesto de tipo A** tiene
una estructura AI1:

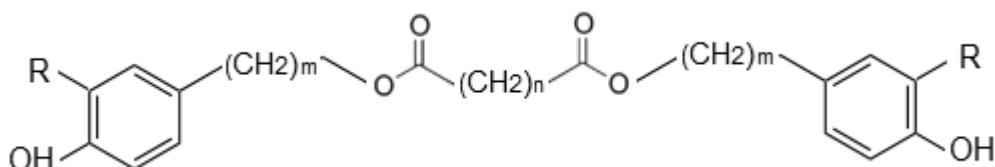


Estructura de los compuestos de tipo AI1

15 donde

cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y
n se selecciona entre 2, 3 y 4.

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el **compuesto de tipo A** tiene
20 una estructura AI11:



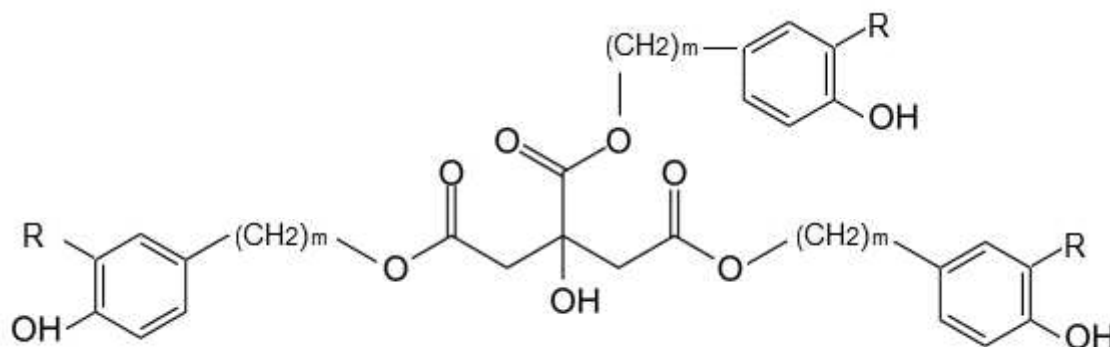
Estructura de los compuestos de tipo AI11

donde

R se selecciona entre H y OH;

m_1 y m_3 son iguales (representados ambos como m en AIII) y se seleccionan entre 1 y 2; y
 n se selecciona entre 2, 3 y 4.

5 En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el **compuesto de tipo A** tiene la estructura química de los compuestos AIV:



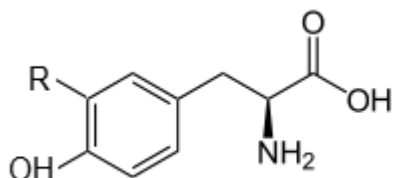
Estructura de los compuestos de tipo AIV

donde

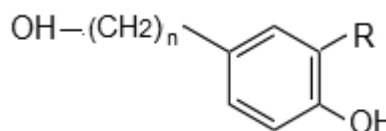
10 R se selecciona entre H y OH; y
 m_1 , m_4 y m_5 son iguales (representados como m en AIV) y se seleccionan entre 1 y 2.

Los compuestos de tipo A se pueden obtener mediante esterificación de Fisher, donde se consigue la formación del éster por reflujo entre uno o más ácidos carboxílicos y un alcohol o glicol.
 15

En particular, la presente invención describe un método para obtener el compuesto de tipo AI que se describe en este documento, donde el método comprende la esterificación de un aminoácido aromático 1 con un alcohol fenólico 2 en presencia de un catalizador ácido.



Aminoácido aromático 1



Alcohol fenólico 2

20

donde

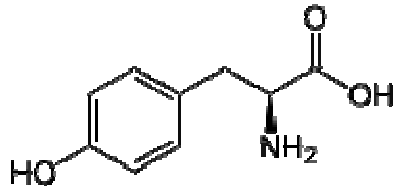
25 cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y
 n se selecciona entre 1 y 2.

De forma más específica, el compuesto de tipo A1 se puede obtener mediante una reacción de esterificación de Fischer, donde se consigue la formación del éster por reflujo entre un ácido carboxílico y un alcohol, en presencia de un catalizador ácido.

5

La síntesis de aminoácidos es muy común en la industria para su uso como aditivos, por lo que su precio es reducido. Así, en realizaciones preferidas de la invención, donde el aminoácido aromático 1 y el alcohol fenólico 2 son de grado alimentario.

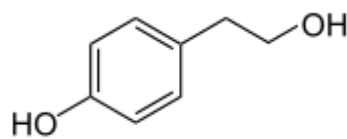
10 En particular, hay dos aminoácidos aromáticos 1 preferidos, éstos son la L-tirosina y la L-DOPA, ya que ambos poseen al menos un grupo hidroxilo unido al grupo aromático, es decir, tienen carácter fenólico y no sólo aromático.



15

Estructura de L-Tirosina

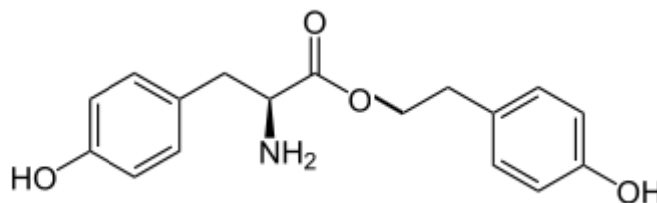
El otro reactivo que se necesita para realizar la esterificación es un alcohol fenólico 2. Preferentemente, el 2-(4-hidroxifenil)etanol (CAS n°. 501-94-0), también conocido como tirosol.



20

Estructura del tirosol

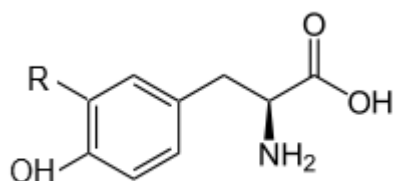
El compuesto de tipo A1 obtenido a partir de L-tirosina y tirosol también se denomina en este documento Tirosina Tirosol Ester (TTE):



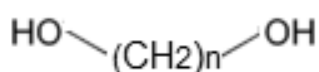
25

Estructura del TTE

Adicionalmente, la presente invención describe un método para obtener el **compuesto de tipo All** que se describe en este documento, donde el método comprende la esterificación de un aminoácido aromático 1 y un alcohol de tipo diol 3 en presencia de un catalizador ácido. Preferentemente, el método comprende la esterificación de dos aminoácidos aromáticos 1 con el diol 3, obteniéndose así un compuesto de tipo All.



Aminoácido aromático 1



Alcohol de tipo diol 3

10

donde

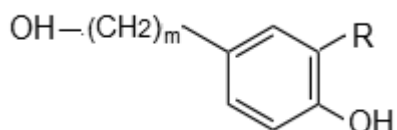
R se selecciona entre H y OH; y

n se selecciona entre 2, 3 y 4.

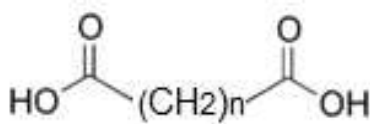
15 De forma más específica, el compuesto de tipo All se puede obtener mediante una reacción de esterificación de Fischer, donde se consigue la formación del diéster por reflujo entre dos aminoácidos aromáticos 1 con el glicol 3, en presencia de un catalizador ácido.

Adicionalmente, la presente invención describe un método para obtener el compuesto de tipo Alll que se describe en este documento, donde el método comprende la esterificación de un ácido dicarboxílico 4 con dos alcoholes fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido.

20



Alcohol fenólico 2



Ácido dicarboxílico 4

25

donde

R se selecciona entre H y OH;

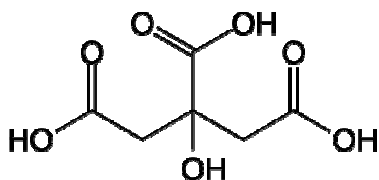
30

m se selecciona entre 1 y 2; y

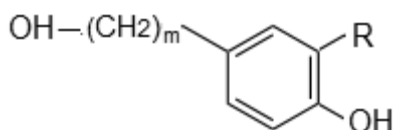
n se selecciona entre 2, 3 y 4.

De forma más específica, el compuesto de fórmula AIII se obtiene mediante una reacción de esterificación de Fischer, donde se consigue la formación del diéster por reflujo entre un ácido dicarboxílico 4 y dos alcoholes fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido.

Adicionalmente, la presente invención describe un método para obtener el compuesto de fórmula AIV que se describe en este documento, donde el método comprende la esterificación de un ácido tricarboxílico 5 (ácido cítrico) con 3 alcoholes fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido.



Ácido cítrico 5



Alcohol fenólico 2

15

donde

R se selecciona entre H y OH; y

m se selecciona entre 1 y 2.

De forma más específica, el compuesto de fórmula AIV se obtiene mediante una reacción de esterificación de Fischer, donde se consigue la formación del triéster por reflujo entre un ácido tricarboxílico 5 y tres alcoholes fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido.

De forma general, en aquellos casos en los que los reactivos sean sólidos a temperatura ambiente y su punto de fusión esté por encima de los 90°C, como es el caso, por ejemplo, del tirosol, la reacción de esterificación se puede llevar a cabo en presencia de un solvente. Este solvente puede ser el acetato de butilo, el xileno, o una mezcla de los anteriores. Adicionalmente, la temperatura de reacción puede ser entre 60°C y 125°C.

Como catalizador ácido puede utilizarse cualquier compuesto de carácter ácido conocido por el experto en la materia para la reacción de esterificación de Fischer. Sin embargo, se prefiere la utilización de resinas de intercambio iónico ácidas, ya que se pueden recuperar una vez que la reacción se ha completado mediante una simple filtración. Tras la reacción

de esterificación, se puede destilar el solvente para obtener el éster buscado con una buena pureza.

5 Adicionalmente, la presente invención hace referencia a una composición que comprende el compuesto de tipo A que se describe en este documento y al menos un vehículo o agente de soporte.

10 Los compuestos que se describen en este documento generalmente son insolubles en agua, pero fácilmente solubles en alcohol o en otros compuestos orgánicos.

15 En realizaciones preferidas, la composición que se describe en este documento es adecuada para aplicación tópica. Esta composición puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, siendo preferible la utilización de etanol o glicerina como vehículo.

20 En otras realizaciones preferidas, la composición que se describe en este documento comprende entre 10% y 15% en peso del compuesto de tipo A con respecto al peso total de la composición.

25 Así mismo, la presente invención se refiere tanto al compuesto de fórmula A como a la composición que se describen en este documento, para el tratamiento o prevención de infecciones producidas por bacterias del género Streptococcus. Preferentemente, mediante aplicación tópica de la composición. De forma más específica, se pueden utilizar los compuestos de tipo A o las mencionadas composiciones para reducir y/o eliminar este tipo de infecciones.

30 Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso del compuesto de tipo A que se describe en este documento, preferiblemente comprendido en la composición descrita anteriormente, como bactericida, fungicida, antioxidante o antiinflamatorio.

35 La forma preferente de uso del compuesto de tipo A es su aplicación tópica, directamente en la piel para desinfectar heridas o evitar que se infecten, como es el caso de los cortes producidos durante las cirugías. Otra aplicación de estos compuestos es reducir y acabar con las infecciones bucales producidas por bacterias del género Streptococcus, que son grampositivas. Estas infecciones hoy en día se tratan con antibióticos de uso oral, con los correspondientes efectos secundarios negativos derivados de la reducción de la flora intestinal. Con estos

nuevos compuestos bactericidas, estas infecciones pueden tratarse de forma tópica, aplicando una fina película en la zona donde se siente el dolor y evitando de esta forma ingerir antibióticos que luego actúan en todo el cuerpo, cuando la infección es local. De la misma manera, después de haberse producido una operación en un paciente y con el fin de evitar que alguna infección penetre por la herida, se puede impregnar la misma y sus zonas aledañas con una solución etanólica o glicerólica con el compuesto de tipo A de la presente invención.

En particular, la presente invención hace referencia al uso de los compuestos de tipo A que se describen en este documento, para fabricar un medicamento, preferiblemente de aplicación tópica, para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias del género Streptococcus. De forma más específica, se pueden utilizar los compuestos de tipo A para reducir y/o eliminar este tipo de infecciones.

EJEMPLOS

A continuación se explica una forma de realización de la reacción de esterificación y para ello vamos a tomar la L-Tirosina Tirosol éster.

5

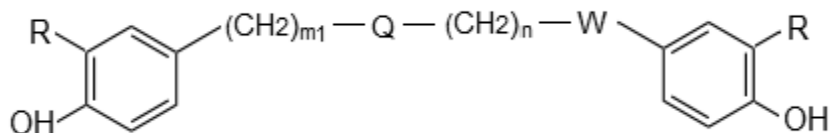
A un matraz de reacción con un sistema que permita calentar a reflujo con eliminación de agua (Dean-Stark o equivalente), se añaden 181,18 g de L-tirosina (1 mol) y 138,16 g de tirosol (1 mol), 1,5 litros de xileno y/o acetato de butilo y 100 gramos de resina de intercambio iónico. La mezcla se calienta hasta reflujo (aprox. 110°C), con agitación para

10 que haya una disolución completa de los reactivos en el medio solvente. Transcurridas 6 horas a reflujo, se deja enfriar y se filtra la resina de intercambio iónico. Posteriormente se destila la mezcla de reacción a vacío para eliminar el solvente, y obtener el éster (compuesto TTE) como residuo tras la evaporación.

15

Reivindicaciones

1. Un compuesto de estructura A:



5

donde

Cada R se selecciona independientemente entre H y OH;

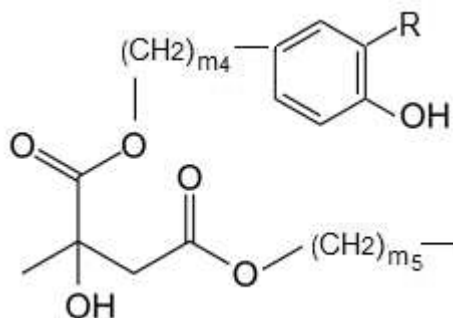
Q se selecciona entre $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-COO-}$ y $-\text{OCO-}$;

m_1 se selecciona entre 1 y 2;

10

n es un valor entre 1 y 4;

W se selecciona entre un enlace simple, $-\text{OCO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2\text{)}_{m_2}\text{-}$, $-\text{COO-}(\text{CH}_2\text{)}_{m_3}\text{-}$ y un fragmento de estructura química B:



Donde

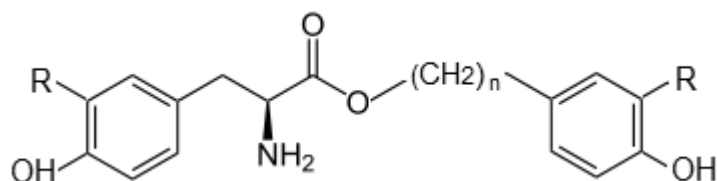
15

m_2 , m_3 , m_4 y m_5 se seleccionan independientemente entre 1 y 2; y R se selecciona entre H y OH;

siempre que cuando W sea un fragmento de estructura química B, n es igual a 1.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura A1:

20

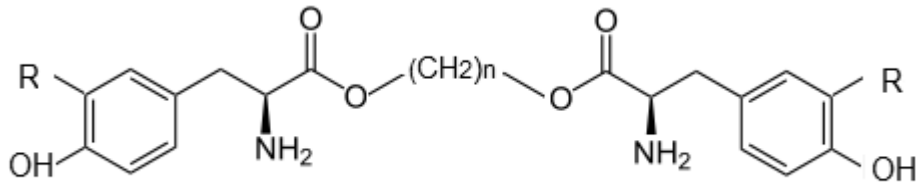


donde

cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y

n se selecciona entre 1 y 2.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura All:

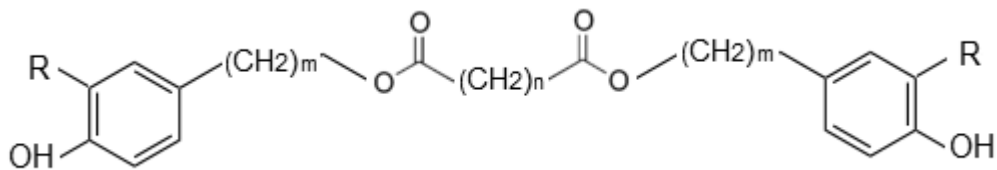


5 donde

cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y
n se selecciona entre 2, 3 y 4.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto A tiene una estructura Alll:

10

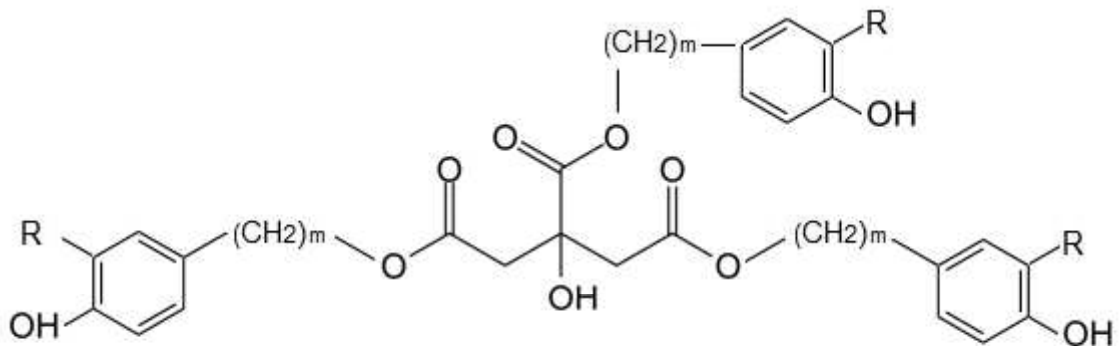


donde

R se selecciona entre H y OH;
m se selecciona entre 1 y 2; y
n se selecciona entre 2, 3 y 4.

15

5. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto A tiene estructura AIV:

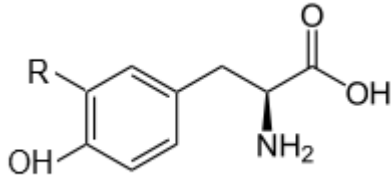


donde

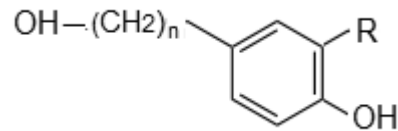
20

R se selecciona entre H y OH; y
m se selecciona entre 1 y 2.

6. Un método para obtener el compuesto de tipo AI que se describe en la reivindicación 2, caracterizado porque comprende la esterificación de un aminoácido aromático 1 con un alcohol fenólico 2 en presencia de un catalizador ácido:



Aminoácido aromático 1



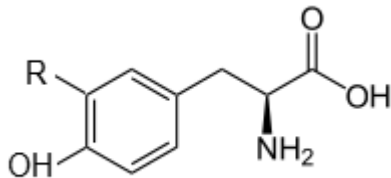
Alcohol fenólico 2

donde

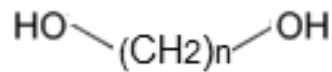
10 cada R se selecciona independientemente entre H y OH; y

n se selecciona entre 1 y 2.

7. Un método para obtener el compuesto de tipo AII que se describe en la reivindicación 3, caracterizado porque comprende la esterificación de dos aminoácidos aromáticos 1 y un diol 3 en presencia de un catalizador ácido:



Aminoácido aromático 1



diol 3

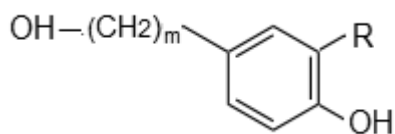
donde

20 R se selecciona entre H y OH; y

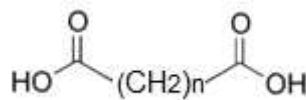
n se selecciona entre 2, 3 y 4.

8. Un método para obtener el compuesto de tipo AIII que se describe en la reivindicación 4, caracterizado porque comprende la esterificación de un ácido dicarboxílico 4 con dos

25 alcoholes fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido:



Alcohol fenólico 2

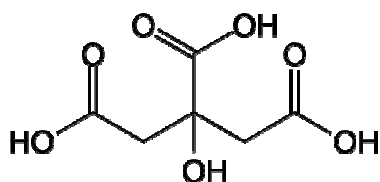


Ácido dicarboxílico 4

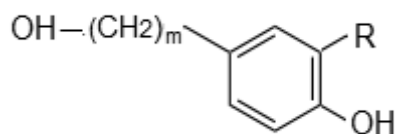
donde

- 5 R se selecciona entre H y OH;
 m se selecciona entre 1 y 2; y
 n se selecciona entre 2, 3 y 4.

9. Un método para obtener el compuesto de tipo AIV que se describe en la reivindicación 5,
 10 donde el método comprende la esterificación de un ácido tricarboxílico 5 con 3 alcoholes
 fenólicos 2, en presencia de un catalizador ácido:



15 *Ácido carboxílico 5*



Alcohol fenólico 2

donde

- R se selecciona entre H y OH; y
 m se selecciona entre 1 y 2.

- 20
10. Una composición que comprende al menos uno de los compuestos que se describen en
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un vehículo o agente de soporte.
11. La composición según la reivindicación 10, donde la concentración en peso respecto al
 25 peso total de la composición está entre 10% y 15%.
12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, para el
 tratamiento o prevención de infecciones producidas por bacterias del género *Streptococcus*.
- 30 13. Uso del compuesto que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
 como bactericida, fungicida, antioxidante o antiinflamatorio.



- ②① N.º solicitud: 201731222
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 17.10.2017
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N JOONDAN et al. A study of the antibacterial activity of L-phenylalanine and L-tyrosine esters. Microbiological Research, 2014, Vol. 169, Páginas 675-685. resumen, figura 1	1-13
A	S MEYUHAS et al. Antimicrobial activities of caffeic acid phenethyl ester. Journal Molecular Biochemistry, 2015, Vol. 4, Páginas 21-31. resumen, discusión	1-13
A	WO 2013/116804 A2 (RUTGERS, THE STATE OF UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 08/08/2013, ejemplos 1-4	1,4,5

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
20.03.2018

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C229/36 (2006.01)

C07C69/347 (2006.01)

A61K31/216 (2006.01)

A61K31/223 (2006.01)

A61P31/04 (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, CAS, REGISTRY, PUBCHEM