

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-531641

(P2005-531641A)

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005. 10. 20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 67/03	C O 7 C 67/03	4 B O 2 1
A23L 3/3499	A 2 3 L 3/3499	4 B O 6 4
A61K 7/00	A 6 1 K 7/00 C	4 C O 7 6
A61K 47/14	A 6 1 K 47/14	4 C O 8 3
C07C 67/08	C O 7 C 67/08	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-518798 (P2004-518798)	(71) 出願人	593005895
(86) (22) 出願日	平成15年7月2日 (2003. 7. 2)		コンセホ・スペリオール・デ・インベス ティガシオネス・シエンティフィカス
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月4日 (2005. 3. 4)		CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CI ENTIFICAS
(86) 国際出願番号	PCT/ES2003/000327		スペイン、エー28006マドリッド、カ リエ・セラノ117番
(87) 国際公開番号	W02004/005237		
(87) 国際公開日	平成16年1月15日 (2004. 1. 15)	(71) 出願人	503274605
(31) 優先権主張番号	P200201554		ウニベルシダッド・デ・セビーリャ
(32) 優先日	平成14年7月3日 (2002. 7. 3)		UNIVERSIDAD DE SEVI LLA
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		スペイン、エー41013セビーリャ、カ リエ／バルパライソ5番、セグンダ・プラ ンタ
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシチロソールエステルの製法、該製法によって得られる該エステルおよび該エステルの使用

(57) 【要約】

本発明は広範囲のヒドロキシチロソールエステルの調製法に関する。本発明によれば、この種の化合物は、合成ヒドロキシチロソールもしくは天然のヒドロキシチロソール化合物、オレウロペインまたはオレウロペインアグリコン（オリーブ油、植物水、オリーブの搾りかすまたはオリーブの葉の中に存在する化合物）に少なくとも1個のアシル基Rを有するアシル化剤と反応させることによって合成される。この場合、RはH、アルキル基（炭素原子数が1～31の線状、分枝状または環状のアルキル基）、アルケニル基（炭素原子数が31までの線状、分枝状または環状のアルケニル基）またはアリール基を示す。

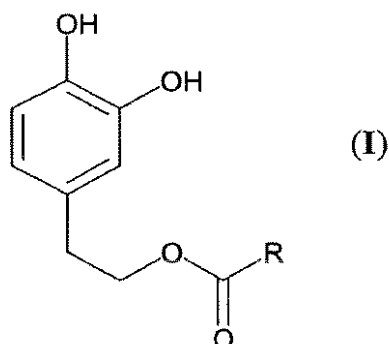
本発明は、本発明によって調製されるエステル類であって、食品、化粧品および薬剤の添加剤として使用することができるエステル類にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒドロキシチロソール、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸もしくはそのエステル誘導体の還元における中間化合物としてのヒドロキシチロソール、オレウロペインおよびオレウロペインアグリコンから選択される化合物を、触媒の存在下において、アシル化剤と、上記のヒドロキシチロソールもしくはその類似化合物 / アシル化剤の濃度比が 10 : 1 ~ 1 : 1000 の条件下において 0 ~ 150 で 30 分間 ~ 1 ヶ月間にわたって接触させることによっておこなわれる位置選択性エステル化反応を含むことを特徴とする、下記の一般式 (I) で表されるヒドロキシチロソールエステルの製造方法：

【化 1】



10

20

【請求項 2】

アシル化剤が、少なくとも 1 個のアシル基 R を有する化合物である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

アシル化剤としてのエステルを用いておこなわれるエステル化反応が少なくとも 95 % の位置選択性を示す請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

R が H、アルキル基、アルケニル基またはアリール基である請求項 1 から 3 いずれかに記載の方法。

【請求項 5】

アルキル基が、炭素原子数が 31 までの置換もしくは非置換の線状、分枝状または環状の炭素鎖構造を有するアルキル基である請求項 1 から 4 いずれかに記載の方法。

30

【請求項 6】

アルケニル基が、炭素原子数が 31 までの置換もしくは非置換の線状、分枝状または環状の炭素鎖構造を有するアルケニル基であって、該炭素鎖のいずれかの位置に 1 もしくは複数の不飽和結合を有するアルケニル基である請求項 1 から 4 いずれかに記載の方法。

【請求項 7】

アリール基が、フェニル基またはその置換誘導体である請求項 1 から 4 いずれかに記載の方法。

【請求項 8】

反応を、所望により、エステル、エーテルおよびハロゲン化炭化水素から選択される溶剤の存在下でおこなう請求項 1 から 7 いずれかに記載の方法。

40

【請求項 9】

反応を酸性触媒または酵素触媒の存在下でおこなう請求項 1 から 8 いずれかに記載の方法。

【請求項 10】

触媒が鉱酸である請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

触媒がリン酸である請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

50

触媒が有機スルホン酸である請求項 9 記載の方法。

【請求項 13】

触媒がリパーゼである請求項 9 記載の方法。

【請求項 14】

接触工程後、得られるヒドロキシチロソールエステルの単離と精製をおこなう工程を含む請求項 1 から 13 いずれかに記載の方法。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルであって、アシル基が、炭素原子数が 3 ~ 6 の炭素鎖を含む該エステル。

【請求項 16】

請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルであって、アシル基が、炭素原子数が 7 ~ 9 の炭素鎖を含む該エステル。

【請求項 17】

請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルであって、アシル基が、炭素原子数が 9 よりも大きい炭素鎖を含む該エステル。

【請求項 18】

食品配合物用添加剤としての請求項 15 から 17 いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルの使用。

【請求項 19】

ヒドロキシチロソールエステルが請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるエステルである請求項 18 記載の使用。

【請求項 20】

該ヒドロキシチロソールエステルを、食品の無極相中の濃度が 200 ppm を越えない濃度で単独添加するか、または他の天然のオルトジフェノール型もしくはジテルペン型の抗酸化剤と一緒に添加する請求項 18 または 19 記載の使用。

【請求項 21】

請求項 1 から 13 いずれかに記載の方法による反応において得られる触媒と溶剤の除去前の混合生成物の、食品配合物用添加剤としての使用。

【請求項 22】

化粧品用添加剤としての請求項 15 から 17 いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルの使用。

【請求項 23】

ヒドロキシチロソールエステルが、請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるエステルである請求項 22 記載の使用。

【請求項 24】

請求項 1 から 13 いずれかに記載の方法による反応において得られる触媒と溶剤の除去前の混合生成物の、化粧品用添加剤としての使用。

【請求項 25】

請求項 15 から 17 いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルの薬剤における使用。

【請求項 26】

請求項 25 記載の薬剤用添加剤としてのヒドロキシチロソールエステルの使用であって、ヒドロキシチロソールエステルが請求項 1 から 14 いずれかに記載の方法によって得られるエステルである該使用。

【請求項 27】

請求項 1 から 13 いずれかに記載の方法による反応において得られる触媒と溶剤の除去前の混合生成物の薬剤における使用。

【請求項 28】

請求項 15 から 17 いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルを添加剤として、単独でまたはオルトジフェノール型もしくはジテルペン型の天然の抗酸化剤と一緒に含有

10

20

30

40

50

する食品配合物であって、食品の無極相中の該エステルの全濃度が200ppmを越えない該食品配合物。

【請求項29】

請求項15から17いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルを添加剤として含有する化粧品。

【請求項30】

請求項15から17いずれかに記載のヒドロキシチロソールエステルを添加剤として含有する薬剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はヒドロキシチロソール(hydroxytyrosol)エステルの製造方法、該方法によって得られるエステルおよび該エステルの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

脂質の酸化に起因する望ましくない色や香味の発生および他の化合物の生成を防止するために、油脂類や食品には抗酸化剤が添加される[B. J. F. フドソン編、「食品用抗酸化剤」、エルサビーア、ロンドン、1990年；G. パスカル、「農業栄養工業における製造用の添加剤と助剤」、L. J. ムルトン編、Ed. アクリビア、サラゴサ(スペイン)、1988年、第157頁以降]。多くの食品の保存寿命は、抗酸化剤の使用によって15~200%延びると評価されている[R. マエストロ・デュラン、R. ボルハ・パジーリヤ、Grasas y Aceites(脂肪と油)、第44巻(1993年)、第101頁]。

20

【0003】

天然および合成の食品[王立法規145/1997年、政府公報22/3/97、第9378頁以降]および化粧品[「化粧品成分の一覧表」、保健消費省の発行センター(マドリッド)、1996年]の製造においては、酸化から保護しようとする製品の多かれ少なかれ脂質含有量を含む性状に応じて、広範囲の抗酸化性添加剤が現在使用されている。

【0004】

天然の抗酸化剤のなかでも、特に高い活性を有するものはポリフェノール化合物、就中、オルトカテコールとパラカテコールである。以下の一般式(II)で表されるヒドロキシチロソールはこのようなオルトカテコールの1種であり、種々の天然物中において見出されているが、オリーブ中に含まれているものが特に重要である[A. バスケス・ロンセロ、Rev. Fr. Corps. Gras. 第25巻(1978年)、第21頁]。この場合、ヒドロキシチロソールは遊離の形態であってもよく、あるいは誘導体の形態であってもよい。誘導体は基本的には以下の式(III)で表されるオレウロペインである[L. M. パニッジ、Gazz. Chim. Ital., 第90巻(1960年)、第1449頁]。ヒドロキシチロソールは、酸化に対しては、脂肪食品の転化(conversion)において通常使用されている抗酸化性添加剤[トコフェロール(天然に存在する抗酸化剤)およびブチルヒドロキシトルオール(BHT；合成される抗酸化剤)]に比べて、非常に高い保護能を発揮する[M. セルヴィリら、Rev. Ital. Sostanze Grasse, 第73巻(1996年)、第55頁]。しかしながら、ヒドロキシチロソールは親油性媒体には實際上溶解しないので、この種の食品に対しては使用することができない。

30

【0005】

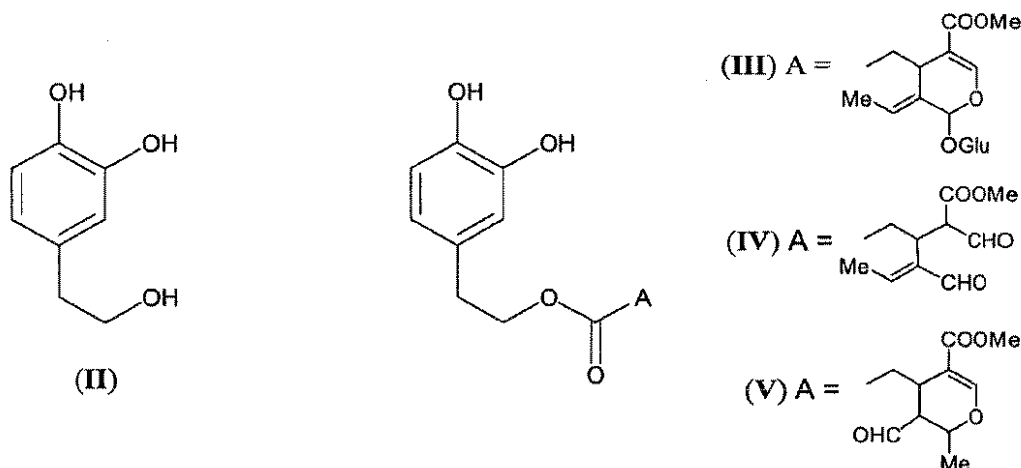
しかしながら、次のことが知られている。バージンオリーブ油(VOO)は、該油に苦味を付与するオレウロペインアグリコン[以下の式(IV)および(V)で表される化合物]を一定の濃度とで含有しており[G. F. モンテドロら、J. Agric. Food. Chem., 第415巻(1993年)、第2228頁；A. バスケス・ロンセロら、Grasas y Aceites, 第25巻(1974年)、第269頁]、この種の誘導体(IVおよびV)は、遊離のヒ

50

ドロキシチロソールが発揮する抗酸化能と類似する抗酸化能を示す [M . セルヴィリら、Rev. Ital. Sostanze Grasse、第 7 3 巻 (1 9 9 6 年)、第 5 5 頁]。このことは、該分子中のエステル結合の存在は抗酸化能に影響を及ぼさないということを示す。

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 7 】

V O O 中に他のヒドロキシチロソールエステル [前記の式 (VI) で表される化合物] が存在することが最近報告されている [M . ブレネスら、J. Agric. Food. Chem.、第 4 7 巻 (1 9 9 9 年)、第 3 5 3 5 頁 ; J . L . エスパルテロら、リプロ・デ・レスメネス・デ・ラ・XXVII レユニオン・ピエナル・デ・ラ・レアル・ソシエダッド・エスパニョーラ・デ・キミカ、テネリフェ、1 9 9 9 年、Ref. S6-1C-10、第 1 6 5 頁 ; R . マテオスら、J. Agric. Food. Chem.、第 4 9 巻 (2 0 0 1 年)、第 2 1 8 5 頁]。この化合物が抗酸化能を有するかどうかについて研究がなされた結果、該化合物は、遊離のヒドロキシチロソール自体が発揮する抗酸化能と同じ抗酸化能を示すことが判明した。さらに、該化合物は油性であり、苦味もなく、このような特徴は、食品用添加剤としての利用可能性の観点から特に注目すべきである。

20

【 0 0 0 8 】

さらにまた、オリーブ油に含まれるフェノール類は人間の健康に有益な効果をもたらすということに対してはしばしば疑いもたらされている [F . ヴィシオリ、C . ガリ、J. Agric. Food. Chem.、第 4 6 巻 (1 9 9 8 年)、第 4 2 9 2 頁]。ヒドロキシチロソールが D N A に対する酸化的損傷および低密度リポタンパク質の酸化を防止するということが [O . I . アルオマら、J. Agric. Food. Chem.、第 4 6 巻 (1 9 9 8 年)、第 5 1 8 1 頁]、該化合物が血小板の凝集を阻止するということが [A . ペトロントら、Thromb. Res.、第 7 8 巻 (1 9 9 5 年)、第 1 5 1 頁]、該化合物が特定のリポキシゲナーゼの活性を阻害すること [N . コウヤマら、Biosci. Biotechnol. Biochem.、第 6 1 巻 (1 9 9 7 年)、第 3 4 7 頁 ; R . デ・ラ・プエルタら、Biochem. Pharmacol.、第 5 7 巻 (1 9 9 9 年)、第 4 4 5 頁] および該化合物がオリーブ油の摂取に際して人間の生体内へ吸収されること [F . ヴィシオリら、FEBS Lett.、第 4 6 8 巻 (2 0 0 0 年)、第 1 5 9 頁] が報告されている。これらの全ての研究は、ヒドロキシチロソールとその誘導体が薬理学的用途に利用できるということを提案している。

30

40

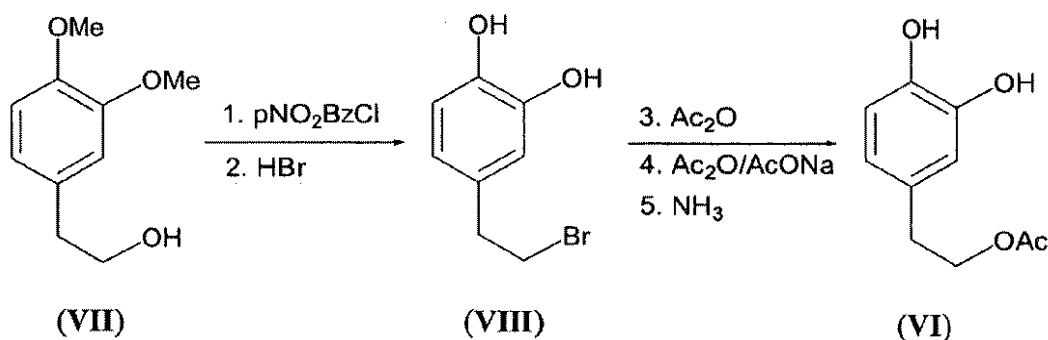
【 0 0 0 9 】

ヒドロキシチロソールエステルの製造に関する文献がバラルディらによって 1 9 8 3 年に発行されている [P . G . バラルディら、Liebigs Ann.Chem.、第 8 3 巻 (1 9 8 3 年)、第 6 8 4 頁]。この場合、ヒドロキシチロソールアセテートは、それ以前にシェッフらによって研究された合成法を用いて得られている。この合成法には、下記の反応経路に示すように、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタノール (VII) を出発物質とする 5 つの工程が含まれる：

50

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 1 】

新しい合成法が最近になって報告されている [M . H . ゴルドンら、J. Agric. Food. Chem.、第 4 9 巻 (2 0 0 1 年)、第 2 4 8 0 頁]。この合成法はヒドロキシチロソールを出発物質とするものであって、3つの工程からなる。即ち、ヒドロキシチロソールをベンジルブロミドで処理することによって2 - (3 , 4 - ジベンジルオキシフェニル) エタノールを調製し、次いで、この生成物をピリジン中において酢酸によるアセチル化に付すことによって該生成物の酢酸エステルを調製し、最後に、パラジウム触媒を用いる水素化によってベンジル基を除去する。

20

【 0 0 1 2 】

上記の2つの合成法は非常に長い時間を必要とするだけでなく、一部の合成工程においては、生成物の不必要な消失を防止するために特殊な条件および/または特に注意深い取り扱い操作を必要とし、また、全収率は低い。さらに、これらの合成法を利用する場合には、ヒドロキシチロソールの酢酸エステル (VI) のみが得られるだけである。

【 発明の開示 】

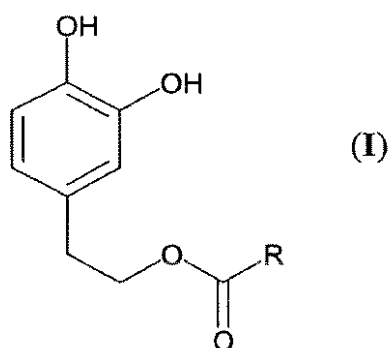
【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

本発明の課題は、以下の一般式で表される広範囲のヒドロキシチロソールエステル類の簡単で有効な製造方法を提供することである：

30

【 化 3 】



40

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

上記の一般式 (I) で表されるヒドロキシチロソールエステルの合成は、合成のヒドロキシチロソール化合物または天然のヒドロキシチロソール化合物、オレウロペインもしくはオレウロペインアグリコン (これらの化合物はオリーブ油、植物水、オリーブの搾りかすまたはオリーブの葉の中に存在する) をアシル化剤、即ち、少なくとも1個の R を含むアシル基を有する有機酸もしくはエステルと反応させることによっておこなわれる。この場合、アシル基中の R は H、炭素原子数が 1 ~ 3 1 の線状もしくは分枝状のアルキル基、炭素原子数が 3 1 までのアルケニル基またはアリール基を示す。

50

【 0 0 1 5 】

本発明方法によって製造されるエステル類は食品、化粧品および薬剤の添加剤として使用することができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 6 】

位置選択性エステル化反応法は次の工程 (a) および (b) を含む：

(a) 触媒の存在下において、ヒドロキシチロソールもしくは天然のヒドロキシチロソールエステル (オレウロペイン、オレウロペインアグリコン) をアシル化剤と 0 ~ 1 5 0 で 3 0 分間 ~ 1 ヶ月間接触させる (ヒドロキシチロソール / アシル化剤の濃度比 = 1 0 : 1 ~ 1 : 1 0 0 0) 。

10

(b) 上記の工程で得られるヒドロキシチロソールエステルを分離して精製する。

【 0 0 1 7 】

アシル化剤は、少なくとも 1 個のアシル基 R を有するエステルまたは有機酸である。前記の一般式における基 R は H、アルキル基、アルケニル基またはアリール基であってもよい。アルキル基は、炭素原子数が 3 1 までの線状および / または分枝状アルカンから誘導されるいずれの基であってもよい。アルケニル基は、炭素原子数が 3 1 までの線状または分枝状アルケン (1 もしくは複数の不飽和結合を炭素鎖のいずれかの位置に含む) から誘導されるいずれの基であってもよい。アリール基はフェニル基またはその置換誘導基である。

【 0 0 1 8 】

20

アシル化剤が有機酸のときには酸性触媒が使用され、また、アシル化剤がエステルの場合には酸性触媒もしくは酵素触媒が使用される。アシル化剤がエステルの場合、反応の位置選択性は少なくとも 9 5 % である。

【 0 0 1 9 】

上記の反応は不活性溶剤および酸性触媒もしくは酵素触媒の存在下でおこなう。溶剤はエステル、エーテルおよびハロゲン化炭化水素から成る群から選択される。

【 0 0 2 0 】

触媒は鉱酸、リン酸、有機スルホン酸またはリパーゼであってもよい。硫酸を存在させる場合、反応は周囲温度において 3 0 分間 ~ 2 4 時間でおこなわれる。

【 0 0 2 1 】

30

本発明方法には、接触工程後、得られるヒドロキシチロソールエステルの分離と精製工程が含まれる。

【 0 0 2 2 】

本発明方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルは食品配合物、化粧品および薬剤の添加剤として使用することができる。得られる反応生成物は、エステルを分離することなく、精製処理に付す前の状態で上記の適用対象の添加剤として使用することができる。

【 0 0 2 3 】

特に、食品配合物に使用する場合、得られるエステルは単独で使用してもよく、あるいはオルトジフェノール型もしくはジテルペン型の他の天然の抗酸化剤と併用してもよい。この場合、該エステルの使用量は食品の無極性相中の抗酸化剤の全濃度が 2 0 0 p p m を越えないようにする。

40

【 0 0 2 4 】

本発明は、本発明方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルを添加剤として単独で含有するか、またはオルトジフェノール型もしくはジテルペン型の他の天然の抗酸化剤と併用する食品配合物にも関する。この場合、食品の無極性相中の抗酸化剤の全濃度は 2 0 0 p p m を越えないようにする。

【 0 0 2 5 】

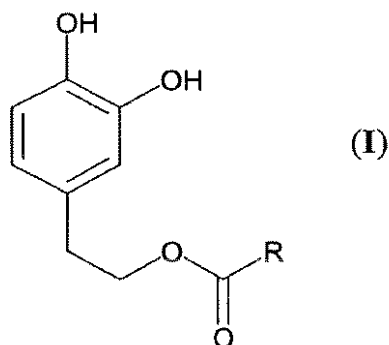
さらに本発明は、本発明方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルを含有する化粧品および薬剤にも関する。

50

【 0 0 2 6 】

本発明は、ヒドロキシチロソールもしくは天然のヒドロキシチロソールエステル（オレウロペイン、オレウロペインアグリコン）およびアシル化剤（少なくとも１個のアシル基 R を含有するエステルまたは有機酸）を出発物質とする式（I）で表されるヒドロキシチロソールエステル〔 2 - （ 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ）エタノール〕の新規な製造方法を提供する：

【 化 4 】



10

（式中、R は H、炭素原子数が 1 ～ 31 の線状もしくは分枝状アルキル基、炭素原子数が 31 までのアルケニル基またはアリール基を示す）

【 0 0 2 7 】

20

ヒドロキシチロソールは合成によって得られるものであってもよく〔 R . カパッソら、J. Agric. Food. Chem.、第 47 巻（ 1999 年）、第 1745 頁；C . パイら、J. Agric. Food. Chem.、第 46 巻（ 1998 年）、第 3998 頁；R . ベルヘら、Bull. Liaison Group Polyphenols、第 15 巻（ 1992 年）、第 237 頁；A . ビアンコら、Synth. Commun.、第 18 巻（ 1988 年）、第 1765 頁；P . G . バラルジら、Liebigs Ann. Chem.、第 83 巻（ 1983 年）、第 684 頁；J . C . スピンら、J. Agric. Food. Chem.、第 49 巻（ 2001 年）、第 1187 頁〕、あるいは天然に存在するものであってもよい。オレウロペインおよびオレウロペインアグリコンは天然に存在する。

【 0 0 2 8 】

ヒドロキシチロソール並びにオレウロペインおよびそのアグリコンはオリーブの果実、オリーブ油、オリーブの葉、オリーブ油もしくは食卓用オリーブの製造時に得られる廃棄物中に含まれており、また基本的にはスペイン風グリーンオリーブの製造時に得られる廃水、オリーブの搾りかすおよび植物水（vegetable water）中に含まれている〔 M . J . アミオトラ、J. Agric. Food. Chem.、第 34 巻（ 1986 年）、第 823 頁；R . ブリアンテら、J. of Biotechnol.、第 93 巻（ 2002 年）、第 109 頁；M . プレネスら、J. Agric. Food. Chem.、第 43 巻（ 1995 年）、第 2702 頁；R . マテオスら、J. Agric. Food. Chem.、第 49 巻（ 2001 年）、第 2185 頁；R . キャパッソら、J. Agric. Food. Chem.、第 47 巻（ 1999 年）、第 1745 頁；R . キャパッソら、Agr. ochimica、第 38 巻（ 1994 年）、第 165 頁；R . キャパッソら、Phytochemistry、第 12 巻（ 1992 年）、第 4125 頁；E . ラガッツィら、Ann. Chim.、第 57 巻（ 1967 年）、第 1476 頁；R . キャパッソら、Appl. Biochem. Biotechnol.、第 60 巻（ 1996 年）、第 365 頁；L . M . パニッツィら、Gazz. Chim. Ital.、第 90 巻（ 1960 年）、第 1449 頁〕。

30

40

【 0 0 2 9 】

この明細書で使用する「炭素原子数が 1 ～ 31 のアルキル基」という用語は、炭素原子数が 31 まで（ 31 も含む）の線状もしくは分枝状のアルカンから誘導されるいずれのアルキル基も含む。

【 0 0 3 0 】

同様に、「炭素原子数が 1 ～ 31 のアルケニル基」という用語は、炭素原子数が 31 まで（ 31 も含む）の線状もしくは分枝状アルケン（炭素鎖中のいずれらの位置に 1 もしく

50

は複数の不飽和結合を有する)から誘導されるいずれのアルケニル基を含む。

【0031】

さらに、「アリール基」という用語は、フェニル基または1もしくは複数のいずれかの特性を有する置換基を有するベンゼン誘導基を含む。

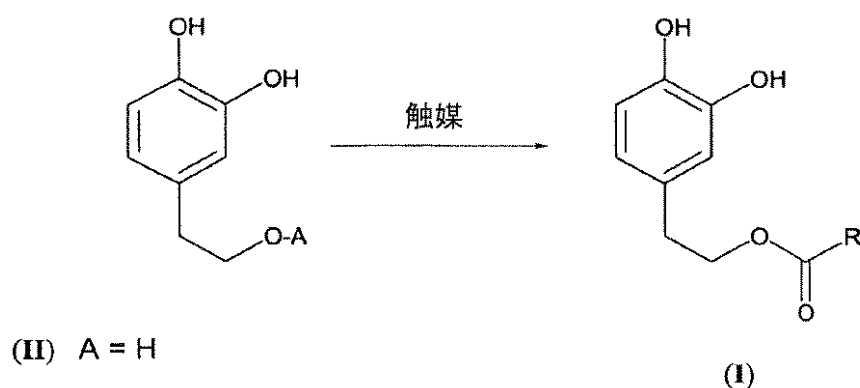
【0032】

本発明による化合物(I)の合成は、先に説明したいずれかの方法によって得られる合成ヒドロキシチロソール(II)または前述のいずれか記載の入手源から得られる天然物、即ち、ヒドロキシチロソール(II)、オレウロペイン(III)およびオレウロペインアグリコン(IVおよびV)に有機酸またはエステルを反応させることによっておこなわれる(これらの式中のRは前記と同意義である)。この反応は、以下の反応スキームに従って、加熱温度もしくは周囲温度において、アシル化剤が有機酸のときは酸性触媒の存在下でおこない、アシル化剤がエステルのときは酸性触媒もしくは酵素触媒の存在下でおこなう。

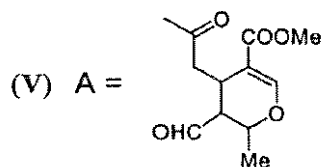
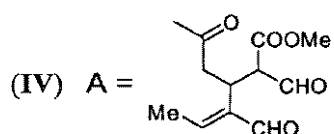
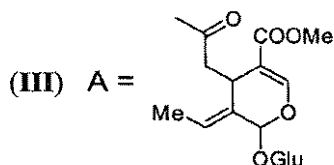
10

【0033】

【化5】



20



30

【0034】

酸性触媒としては、酸性を示すいずれの物質も使用することができるが、次の化合物が好ましい：硫酸(H_2SO_4)、塩酸(HCl)、リン酸、トリフルオロ酢酸(CF_3COOH)、酢酸(CH_3COOH)、p-トルエンスルホン酸($\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$)およびカンフォールスルホン酸($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{HO}_4\text{S}$)。酵素触媒としては、エステラーゼ活性もしくはリパーゼ活性を有する粗製もしくは精製のいずれの酵素も使用することができるが、好ましくはブタの膵臓リパーゼ(PPL)、パパインまたはウマ、ブタ、ウシ、ウサギもしくはヒツジの肝臓エステラーゼである。

40

【0035】

上記の反応は不活性溶剤の不存在下もしくは存在下でおこなうことができる。

【0036】

本発明方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルの抗酸化能を調べたところ

50

、酸化に対しては、遊離のヒドロキシチロソール自体の場合と同じ活性を示すことが判明した。ヒドロキシチロソール自体に比べてヒドロキシチロソールエステルの有利な点は、脂質環境（油、ラード、脂肪等）に対する溶解性が高いことである。従って、式（Ⅰ）で表される化合物は食品工業と化粧品工業における抗酸化性添加剤として有用である。さらに、この種のヒドロキシチロソールエステルはヒドロキシチロソールの場合と類似の薬理学的効果を示し、しかもこの効果はこれらの分子の油溶性に起因して後者の場合よりも大きい。

【0037】

従来技術に比べて、本発明方法は次の利点を有する。

- （１）エステル交換反応によるヒドロキシチロソールエステルの製造は本発明によって初めて可能となった。
- （２）容易に除去可能な触媒が使用できるので、反応後の精製処理は不要となる。
- （３）本発明方法によれば、RCOX試薬の特性を単に変更させるだけでいずれのヒドロキシチロソールエステルも原則的には合成することができる。
- （４）反応は高い化学的収率を伴っておこなわれる。
- （５）ヒドロキシチロソールアセテートを合成するための従来法に比べて、より簡単かつ効率的な方法である。

【0038】

- （６）本発明方法によって得られるヒドロキシチロソールエステルは脂質に対して高い可溶性を示すとともに苦味を呈することもない。
- （７）この種のエステルの抗酸化活性は、現在使用されている他の添加剤（トコフェロールおよびBHT）の場合よりも高い。
- （８）この種のエステルは、ヒドロキシチロソールまたは前述のオリーブ油（植物水）の製造時の廃水並びに固体状廃棄物（搾りかす）およびオリーブの葉に豊富に存在して既知の方法で抽出できる天然のヒドロキシチロソール誘導体を出発原料として調製することができる。これによってオリーブの圧搾機からの廃棄物の有効利用が可能となる。
- （９）天然の動物の脂肪およびまたは植物油中に存在する脂肪酸（例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等）の残基Rを有するヒドロキシチロソールエステルを容易に調製することができ、この種のエステルはヒトの食品や薬剤用の抗酸化性添加剤として有効に利用可能である。

【実施例】

【0039】

本発明を以下の実施例によって説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

実施例１：２-（３,４-ジヒドロキシフェニル）エチルアセテート〔ヒドロキシチロソールアセテート〕の調製

方法Ａ（出発原料：ヒドロキシチロソール）

酢酸エチル（２ｍｌ）にヒドロキシチロソール（Ⅱ）（５０ｍｇ）を溶解させた溶液に粗製ブタ腓臓リパーゼ（アルドリッチ社製）（５０ｍｇ）を添加し、得られた混合物を４８時間攪拌した。得られた懸濁液をセライトによる濾過処理に付し、溶剤を真空蒸発させることによって純粋なヒドロキシチロソールアセテートを得た（収率：８６％）。

【0040】

方法Ｂ（出発原料：オレウロペイン）

酢酸エチル（４ｍｌ）にオレウロペイン（Ⅲ）（５０ｍｇ）を溶解させた溶液に１２Ｎ塩酸（０．４ｍｌ）を添加し、得られた混合物を４０℃で１６時間攪拌した。得られた懸濁液を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、次いで濾過処理に付した後、蒸発処理に付すことによって生成物残渣を得た。この生成物をカラムクロマトグラフィーで精製することによって純粋なヒドロキシチロソールアセテートを得た（収率：７２％）。

【0041】

10

20

30

40

50

生成物の核磁気共鳴スペクトロスコピー（NMR）のデータを以下に示す。

^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：6.63（d，1H）、6.60（d，1H）、6.46（dd，1H）、4.10（t，2H）、2.68（t，2H）、1.97（s，3H）ppm

^{13}C （DMSO- d_6 ） δ ：170.2、145.0、143.7、128.5、119.4、116.1、115.5、64.6、33.5、20.6 ppm

マスペクトロメリー（MS）のデータを以下に示す。

計算値（ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$ [M+H] $^+$ ）：197.081384

HRMS（C1）による測定値：197.08136（6.3 ppm）

また、元素分析のデータを以下に示す。

計算値（ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ）：C 75.59、H 10.64

測定値：C 76.32、H 10.91

10

【0042】

実施例2：2-（3,4-ジヒドロキシフェニル）エチルオレエート〔ヒドロキシチロソールオレエート〕の調製

方法A（出発原料：エチルオレエート）

エチルオレエート（1.0 ml）にヒドロキシチロソール（II）（50 mg）を溶解させた溶液にp-トルエンスルホン酸（5 mg）を添加し、得られた混合物を60℃で24時間撹拌した。反応混合物を冷却させた後、 NaHCO_3 の飽和溶液を用いて洗浄し、次いで有機フラクションを集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、精製用クロマトグラフィーカラム内へ導入させることによって純粋なヒドロキシチロソールオレエートを得た（収率：76%）。

20

【0043】

生成物の分析データを以下に示す。

NMRのデータ

^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：6.62（d，1H）、6.59（d，1H）、6.44（dd，1H）、5.31（m，2H）、4.10（t，2H）、2.67（t，2H）、2.23（t，2H）、1.97（q，4H）、1.47（m，2H）、1.25（m，20H）、0.84（t，3H）ppm

^{13}C （DMSO- d_6 ） δ ：172.7、145.0、143.7、129.6、128.5、119.3、116.1、115.4、64.5、33.7、33.4、31.2、29.0、28.9、28.7、28.6、28.5、28.4、28.3、26.5、24.3、22.0、13.8 ppm

30

MSのデータ

計算値（ $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_4$ [M+H] $^+$ ）：419.316135

HRMS（C1）による測定値：419.315427（1.7 ppm）

元素分析のデータ

計算値（ $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ）：C 73.07、H 10.07

実測値：C 73.58、H 10.48

40

【0044】

方法B（出発原料：オリーブ油）

オリーブ油（0.5 ml）にヒドロキシチロソール（II）（50 mg）を溶解させた溶液に硫酸（1滴）を添加し、得られた混合物を24時間撹拌した。反応混合物を NaHCO_3 の飽和溶液で洗浄し、有機フラクションを集めて硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで溶剤を蒸発させた。残存オリーブ油で希釈されたヒドロキシチロソールの脂肪エステル混合物（主成分はヒドロキシチロソールオレエートである）は精製処理に付さない状態でも使用に供することができる。精製することが望まれる場合には、該混合物をクロマトグラフィーカラムで精製することができる。なお、この精製処理によってヒドロキシチロソールオレエート（83%）、ヒドロキシチロソールパルミテート（11%）およびヒドロキシチロソールリノレート（6%）が得られた。

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC ⁷ C07C 69/007, 69/025, 69/16, A61 K 31/222, 7/00, A61P 3/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC ⁷ C07C, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY, CA, BEILSTEIN, EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BUISMAN, G.J.H. y col. Enzymatic esterifications of functionalized phenols for the synthesis of lipophilic antioxidants. Biotechnology Letters. 1998, Vol. 20, N° 2, pages 131-136, ISSN 0141-5492. page 132, column 1, paragraph 5; page 133, column 2, paragraph 3 - page 134, column 1, paragraph 1; page 136.	1,2,4,5,8, 9,13,16, 18-21,28
X	GORDON, M. y col. Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2001, Vol. 49, N° 5, pages 2480-2485, ISSN 0021-8561. page 2481, column 1, paragraph 3.	21
P, A	JP 2003026636 A (GEKKEIDAN SAKE CO.) 29.01.2003 (the abstract) HCAPLUS [on line] [retrieved on 16.05.2003] retrieved from STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). N° de acceso 138:137035. the abstract	1-30
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 november 2003 (03.11.03)		Date of mailing of the international search report 24 NOV 2003 24. 11. 03
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00327

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARALDI, P.G. y col. Preparation of 3,4-Dihydroxy-1-benzeneethanol; A Reinvestigation. Liebigs Annalen der Chemie 1983, Vol. 4; pages 684-686; ISSN 0170-2041. the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 03/00327

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00327

Continuation of Box II

The present invention relates to hydroxytyrosol esters having the composition indicated in claim 1, a process for preparing the same and their use.

The single general concept in the present application consists in the production of hydroxytyrosol esters having good antioxidant properties and hence useful as additives in foodstuff and cosmetic compositions and in therapeutic applications.

The search has revealed that this concept is known because it was disclosed in the document *Biotechnology Letters*, Vol. 20, No. 2 (1998), pages 131-136 relating to enzymatic esterification of functionalised phenols. The antioxidant properties of the polyphenol esters in sunflower seed oil are specifically described, including the polyphenol ester corresponding to R = C8 in formula I in the present application (see page 135), which is prepared by the same process described in claim 1 (see page 132, paragraph 5: esterification of 3,4-dihydroxyphenylethanol and octanoic acid).

Since the only general concept is known it cannot be inventive and hence, does not meet the requirements of PCT Rule 13.1. It is not possible to identify other technical features which could be considered to be the same or corresponding special technical features within the meaning of PCT Rule 13.2.

The International Searching Authority has determined that the following claims cover seven inventions:

Invention I: claims 1-14, relating to a process for preparing hydroxytyrosol esters of formula I.

Invention II: claim 15, relating to hydroxytyrosol esters of formula I in which R = C3-C6.

Invention III: claim 16, relating to hydroxytyrosol esters of formula I in which R = C7-C9.

Invention IV: claim 17, relating to hydroxytyrosol esters of formula I in which R > C9.

Invention V: claims 18-21 and 28, relating to the use of hydroxytyrosol esters as additive for foodstuff compositions, and compositions containing the same.

Invention VI: claims 22-24 and 29, relating to the use of hydroxytyrosol esters as additives for cosmetic products, and products containing the same.

Invention VI: claims 25-27 and 30, relating to the pharmaceutical use of hydroxytyrosol esters, and pharmaceutical compositions containing the same.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2003026636 A	29.01.2003	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 03/00327

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 69/007, 69/025, 69/16, A61 K 31/222, 7/00, A61P 3/02

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07C, A61K

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

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

REGISTRY, CA, BEILSTEIN, EPODOC, WPI, CIBEPAT, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	BUISMAN, G.J.H. y col. Enzymatic esterifications of functionalized phenols for the synthesis of lipophilic antioxidants. Biotechnology Letters. 1998, Vol. 20, Nº 2, páginas 131-136, ISSN 0141-5492. Página 132, columna 1, párrafo 5; página 133, columna 2, párrafo 3 - página 134, columna 1, párrafo 1; página 136.	1,2,4,5,8, 9,13,16, 18-21,28
X	GORDON, M. y col. Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2001, Vol. 49, Nº 5, páginas 2480-2485, ISSN 0021-8561. Página 2481, columna 1, párrafo 3.	21
P, A	JP 2003026636 A (GEKKEIDAN SAKE CO.) 29.01.2003 (resumen)HCAPLUS [en línea] [recuperado el 16.05.2003]. Recuperado de: STN International, Columbus, Ohio (EE.UU). Nº de acceso 138:137035. Resumen.	1-30

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

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

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 03 Noviembre 2003 (03.11.2003)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 24 NOV 2003 24.11.03
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. Nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado E. Albarrán Gómez Nº de teléfono + 34 91 3495595

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00327

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	BARALDI, P.G. y col. Preparation of 3,4-Dihydroxy-1-benzeneethanol; A Reinvestigation. Liebigs Annalen der Chemie 1983, Vol. 4; páginas 684-686; ISSN 0170-2041. Todo el documento	1-14

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00327

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:
Ver hoja adicional.

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☒ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la reserva

- ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES03/00327

Continuación de recuadro II

La presente invención se refiere a ésteres de hidroxitirosol, de composición señalada en la reivindicación 1, su procedimiento de preparación y su uso.

El concepto único general que deriva de la presente solicitud consiste en la obtención de ésteres de hidroxitirosol con buenas propiedades antioxidantes y por tanto útiles como aditivo en composiciones alimenticias, cosméticas y en aplicaciones terapéuticas.

La búsqueda realizada ha revelado que dicho concepto es conocido dado que ya ha sido divulgado en el documento *Biotechnology Letters Vol. 20 N° 2 (1998) pág. 131-136*, relativo a la esterificación enzimática de fenoles funcionalizados. En concreto, se describen las propiedades antioxidantes de ésteres de polifenoles en aceite de girasol, entre ellos el correspondiente a $R = C8$ en la fórmula I de la presente solicitud (ver pág. 135) cuya preparación se realiza por el mismo procedimiento de la reivindicación 1 (ver pág. 132, párrafo 5 : esterificación de 3,4-dihidroxifeniletanol y ácido octanoico).

Dado que el concepto único general es conocido, no puede ser inventivo y, por tanto, incumple los requisitos establecidos en la Regla 13.1 del PCT. Asimismo, no es posible identificar otros elementos técnicos que puedan considerarse como elementos técnicos particulares idénticos o correspondientes en el sentido de la Regla 13.2 del PCT.

La administración encargada de la búsqueda internacional considera que existen 7 invenciones cubiertas por las siguientes reivindicaciones:

Invención I: reivindicaciones 1-14, relativas a un procedimiento para la preparación de ésteres de hidroxitirosol de fórmula I.

Invención II: reivindicación 15, relativa a los ésteres de hidroxitirosol de fórmula I en los que $R = C3 - C6$.

Invención III: reivindicación 16, relativa a los ésteres de hidroxitirosol de fórmula I en los que $R = C7 - C9$.

Invención IV: reivindicación 17, relativa a los ésteres de hidroxitirosol de fórmula I en los que $R > C9$.

Invención V: reivindicaciones 18-21, 28 relativas al uso de ésteres de hidroxitirosol como aditivo en composiciones alimentarias y composiciones que los contienen.

Invención VI: reivindicaciones 22-24 y 29 relativas al uso de ésteres de hidroxitirosol como aditivo en productos cosméticos y productos que los contienen.

Invención VII: reivindicaciones 25-27 y 30 relativas al uso farmacéutico de los ésteres de hidroxitirosol y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Información relativa a miembros de familias de patentes

PCT/ ES 03/00327

JP 2003026636 A	29.01.2003	NINGUNO
-----------------	------------	---------

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 67/14	C 0 7 C 67/14	4 H 0 3 9
C 0 7 C 69/18	C 0 7 C 69/18	
C 1 2 P 7/62	C 1 2 P 7/62	
C 1 2 P 7/64	C 1 2 P 7/64	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100086405
弁理士 河宮 治

(74)代理人 100103115
弁理士 北原 康廣

(72)発明者 フェリペ・アルクディア・ゴンサレス
スペイン 4 1 0 1 3 セビーリャ、カリェノバルパライソ 5 番、テルセロ、ユニベルシダッド・デ・セビーリャ

(72)発明者 アルトゥロ・セルト・ベンチュラ
スペイン 4 1 0 1 2 セビーリャ、アベニダ・パドレ・ガルシア・テヘロ 4 番、コンセホ・スペリオール・デ・インベスティガシオネス・シエンティフィカス、インスティトゥト・グラサ

(72)発明者 ホセ・ルイス・エスパルテロ・サンチェス
スペイン 4 1 0 1 3 セビーリャ、カリェノバルパライソ 5 番、テルセロ、ユニベルシダッド・デ・セビーリャ

(72)発明者 ラケル・マテオ・プリス
スペイン 4 1 0 1 2 セビーリャ、アベニダ・パドレ・ガルシア・テヘロ 4 番、コンセホ・スペリオール・デ・インベスティガシオネス・シエンティフィカス、インスティトゥト・グラサ

(72)発明者 マリアナ・トルヒリョ・ベレス - ランサク
スペイン 4 1 0 1 3 セビーリャ、カリェノバルパライソ 5 番、テルセロ、ユニベルシダッド・デ・セビーリャ

F ターム(参考) 4B021 MC03 MK17
4B064 AD64 AD87 BH04 BH05 CA21 CB26 DA01 DA10
4C076 DD45 FF51
4C083 AC34 CC01 EE01
4H006 AA01 AA02 AA03 AB10 AB12 AB20 AC48 BA35 BA52 BA66
BB12 BB15 BB17 BC10 BC19 BC31 BJ50 BN30 KA03 KA06
KA14
4H039 CA66 CD10 CD40 CD90