



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

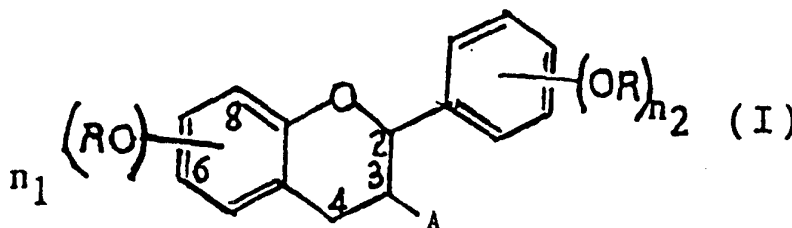
(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C09K 15/08, C07D 311/62, C08H 5/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/29404 (43) Date de publication internationale: 22 décembre 1994 (22.12.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00712</p> <p>(22) Date de dépôt international: 14 juin 1994 (14.06.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/07140 14 juin 1993 (14.06.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): OVI S.A. [FR/FR]; Centre de Ressources, Site Bordeaux Montesquieu, F-33650 Martillac (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): VERCAUTEREN, Joseph [FR/FR]; 37, avenue Marc-Desbats, F-33600 Pessac (FR). WEBER, Jean-Frédéric [FR/FR]; 1, rue du Docteur Albert-Barraud, F-33000 Bordeaux (FR). BISSON, Jean-Louis [FR/FR]; 44, rue Moulinié, F-33000 Bordeaux (FR). BIGNON, Jean [FR/FR]; 3, rue du Temple, F-33000 Bordeaux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Ainé, 3, avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, BG, CA, CN, FI, JP, NO, NZ, RO, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	

(54) Title: POLYPHENOL DERIVATIVE COMPOSITIONS AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre: COMPOSITIONS DE DERIVES DE POLYPHENOLS ET LEUR PREPARATION

(57) Abstract

Polyphenol derivative compositions mainly containing oligomers or polymers with monomeric units of formula (I), wherein A is an -OR group, a hydrogen atom or a substituent R; at least a majority of the substituents R are a -COR1 group, where R1 is a straight or branched, optionally saturated alkyl radical with at least two carbon atoms or an aryl, aralkyl or aralkylene radical;



the one or more other substituents R which are not a -COR1 group are a hydrogen atom, an alkyl group, a -CO-C₆H₂-(OH)₃ acyl group, a monosaccharide or a polysaccharide; and n₁ and n₂, which are the same or different, are numbers from 1 to 3, corresponding to the number of substitutions in one ring; and regioisomers and diastereoisomers of said units; said monomeric units being connected by carbon-carbon bonds and/or oxygen bridges between the rings of the flavan nucleus. Said compositions may be used in particular as therapeutical, cosmetic and dietetic oxidation inhibitors.

(57) Abrégé

Les compositions de dérivés de polyphénols de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment principalement des oligomères ou des polymères dont les motifs monomères répondent à la formule (I) dans laquelle: A représente un groupe -OR, un atome d'hydrogène, ou un substituant R; au moins la majorité des substituants R représente un groupe -COR1, R1 étant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène; le ou les autres substituants R qui ne représentent pas un groupe -COR1 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe acyle -CO-C₆H₂-(OH)₃, un ose ou un polyose; et n₁ et n₂, identiques ou différents l'un de l'autre, sont des nombres de 1 à 3, correspondant au nombre de substitutions sur un cycle, et les régioisomères et diastéréoisomères de ces motifs, les motifs monomères étant reliés par des liaisons carbone-carbone et/ou par des ponts oxygène entre les cycles constitutifs du noyau flavane. Ces compositions sont utiles comme anti-oxydants, notamment en thérapeutique, en cosmétique et en diététique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

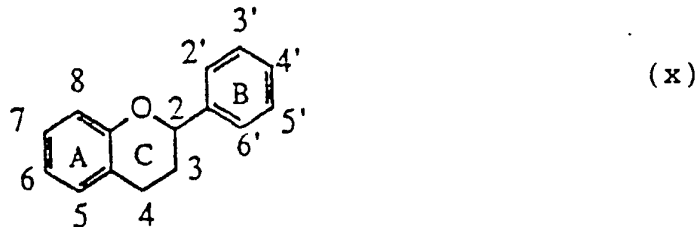
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSITIONS DE DERIVES DE POLYPHENOLS
ET LEUR PREPARATION

L'invention concerne de nouvelles compositions
5 de dérivés de polyphénols et leur préparation.

Elle se rapporte plus particulièrement à des
compositions renfermant des dérivés polyhydroxylés de
flavane et spécialement de flavan-3-ol.

On rappelle que le noyau flavane répond à la
10 structure (x) :



les flavan-3-ols possédant un groupe-OH en position 3.

Des flavanols, polyhydroxylés sur les noyaux
20 benzéniques, peuvent être obtenus par extraction à partir
de diverses sources végétales comme diverses espèces de
pin, le thé vert ou la vigne. Les extraits bruts isolés
sont formés de mélanges complexes comprenant des
monomères et des polymères, plus particulièrement des
25 oligomères allant des dimères et le plus généralement
jusqu'aux décamères.

Les procédés d'extraction industriels visent à
fournir des fractions constituées majoritairement
d'oligomères. Ces fractions seront appelées
30 indifféremment ci-après oligomères flavanoliques, ou
encore oligomères procyanolidiques et en abrégé OPC.

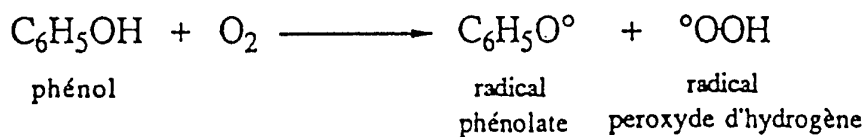
Les groupes phénols présents sur les motifs
flavanoliques confèrent à ces OPC des propriétés anti-
radicalaires et anti-oxydantes qui présentent un intérêt
35 potentiel pour de nombreuses applications.

Certains extraits d'OPC sont utilisés en thérapeutique comme protecteurs vasculaires ou encore en cosmétique.

5 L'utilisation pratique et plus large de ces produits se heurte toutefois au problème de leur instabilité due à la présence de groupements phénoliques libres.

10 Les phénols, de façon générale, sont des produits qui s'oxydent spontanément au contact de l'oxygène de l'air et/ou en présence de lumière, en faisant intervenir un mécanisme radicalaire que l'on peut représenter par l'équation suivante :

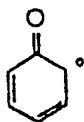
15



20

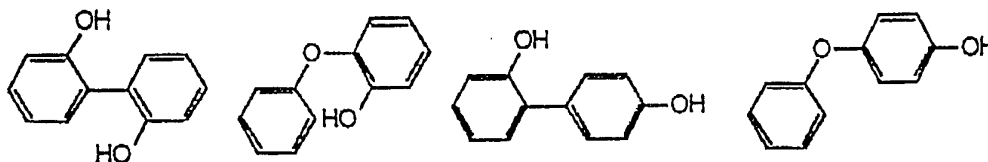
Le radical phénolate étant stabilisé par effet de résonance il se forme des dérivés radicalaires de type:

25



qui peuvent ensuite se coupler en ortho et para pour donner des produits de condensation des types suivants :

5



10

Les dérivés polyphénoliques qui suivent un tel mécanisme, donnent des produits de condensation radicalaire. A ces dérivés, lorsque la réaromatisation ne peut avoir lieu, s'ajoutent des produits de type quinonique. Cet ensemble de composés est responsable de l'apparition de colorations brun-rouge, incompatibles avec certaines applications.

De plus, les OPC sont des produits hydrosolubles, ce qui pose un problème de compatibilité avec bon nombre d'excipients utilisés généralement dans les applications mentionnées ci-dessus, qui présentent au contraire des propriétés liposolubles.

La recherche de moyens permettant de conférer une stabilité satisfaisante aux dérivés polyhydroxylés et en particulier aux OPC, et en même temps de les rendre liposolubles, a conduit les inventeurs à mettre au point une technique de protection des groupes -OH libres par estérification dans des conditions spécifiques.

L'invention a donc pour but de fournir des compositions de dérivés de polyphénols de grande stabilité.

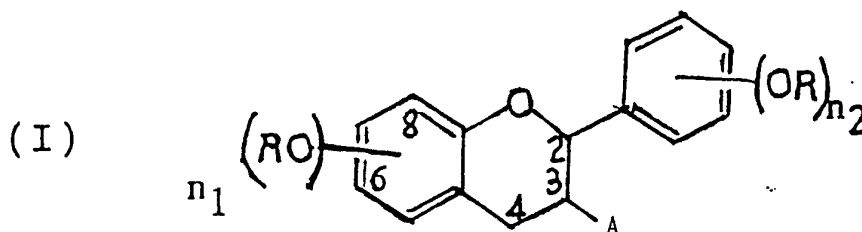
Elle vise également à fournir un procédé d'estérification des fonctions phénol de ces compositions, de mise en oeuvre aisée, et exploitable à l'échelle industrielle.

35

L'invention vise en outre la mise à profit des propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes de ces compositions dans divers domaines, notamment en thérapeutique, en cosmétique et en diététique.

5 Les compositions de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment principalement des oligomères ou des polymères dont les motifs monomères répondent à la formule (I) :

10



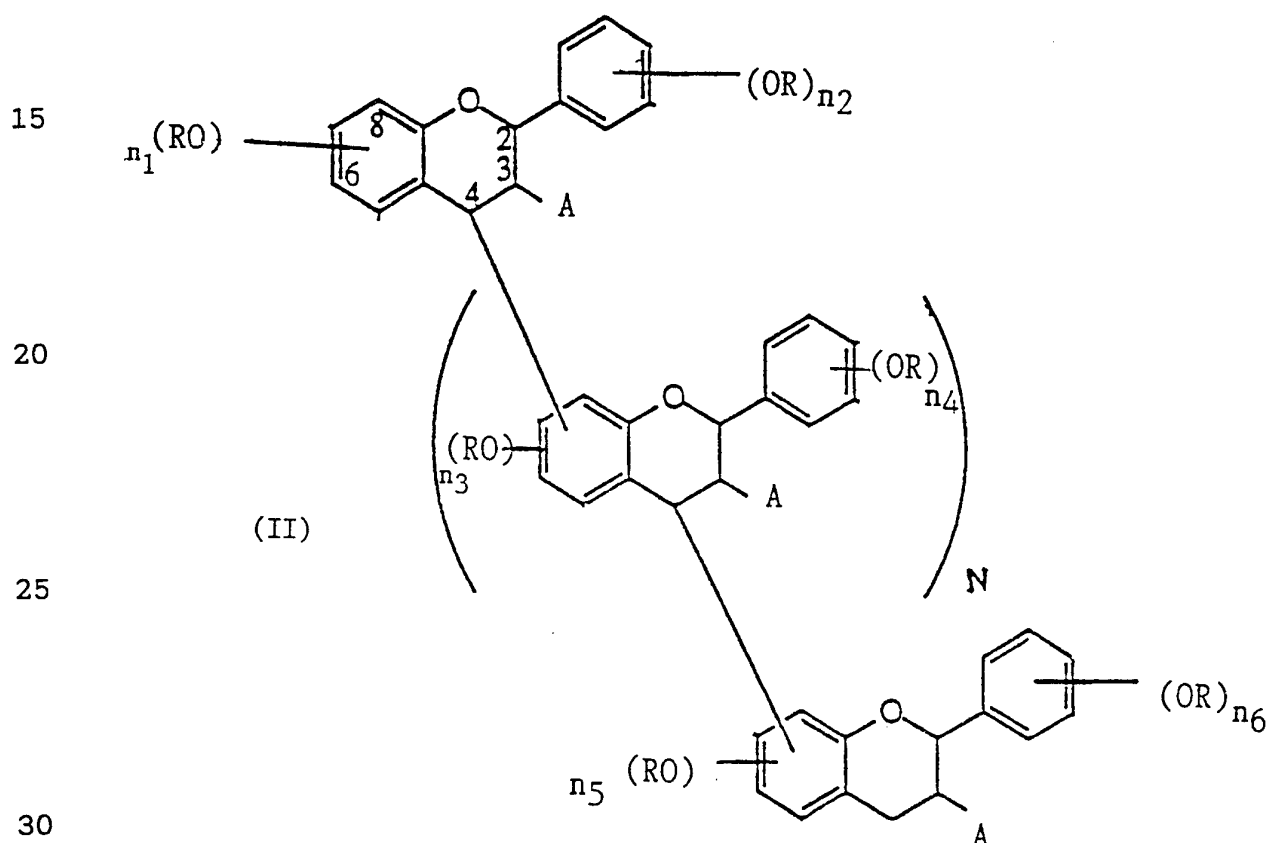
dans laquelle

- 20 - A représente un groupe -OR, un atome d'hydrogène, ou un substituant R,
- au moins la majorité des substituants R représente un groupe -COR1, R1 étant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou
- 25 insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène,
- le ou les autres substituants R qui ne représentent pas un groupe -COR1 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe acyle -CO-C6H2-(OH)3, un ose ou un polyose, et
- 30 - n1 et n2, identiques ou différents l'un de l'autre, sont des nombres de 1 à 3, correspondant au nombre de substitutions sur un cycle,
- et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs,

les motifs monomères étant reliés par des liaisons carbone-carbone ou par des ponts éthers entre les cycles constitutifs du noyau flavane.

Les compositions ainsi estérifiées sont d'une grande stabilité. Elles peuvent être conservées pendant au moins 2 ans dans des conditions normales de conservation (température de 10 à 22°C, en conditionnement protégeant de la lumière, hygrométrie 40-50 %).

Les oligomères ou les polymères de ces esters répondent plus spécialement à la formule II :



dans laquelle

- A et R sont tels que définis ci-dessus,
- n_1 à n_6 , identiques ou différents les uns des autres, sont des nombres de 1 à 3, représentant le nombre de substituants sur un cycle benzénique, et

- N est un nombre de 0 à 100,
et les diastéréoisomères et régioisomères correspondants.

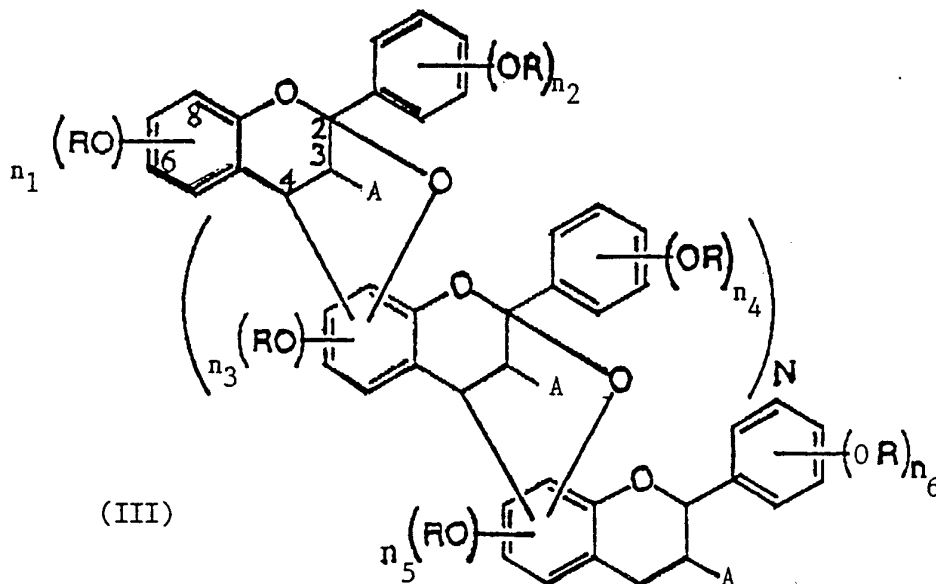
Dans une famille de l'invention, les liaisons
entre les atomes de carbone des motifs successifs sont
5 situées entre le C-4 d'un motif et le C-6 ou le C-8 d'un
autre motif.

Une autre famille comprend en plus au moins
deux motifs reliés par un pont oxygène. Des produits
correspondants répondent à la formule III :

10

15

20



25

dans laquelle A, R, n_1 à n_6 , et N sont tels que définis
ci-dessus.

Les motifs monomères sont plus spécialement
30 reliés par un pont éther entre le C-2 d'un motif et l'un
des carbones C5 à C8 du motif suivant.

Dans un groupe de compositions de l'invention,
N est égal à 0 dans la formule II ou III ci-dessus, les
esters correspondant à des dimères.

35

Dans un autre groupe, N est un nombre de 1 à
10.

Dans encore un autre groupe, N est supérieur à 10, en particulier de 11 à 100.

Dans les compositions définies ci-dessus, R1 représente avantageusement un radical d'acide gras saturé ou insaturé, avec dans ce dernier cas des doubles liaisons cis, ce qui correspond au cas le plus fréquent chez les produits naturels, ou bien des liaisons trans, pour des produits obtenus plus particulièrement par synthèse ou hémisynthèse.

Des exemples d'acides gras sont donnés ci-après. Selon la nomenclature classique, on indique pour chacun d'eux le nombre d'atomes de carbone C, puis le nombre de doubles liaisons, et l'emplacement de ces doubles liaisons. Les noms des acides gras sont précisés pour les plus classiques.

Il s'agit des radicaux des acides butyrique C4:0 ; valérique C5:0 ; hexanoïque C6:0, sorbique C6:2(n-2) ; C8:0 ; C11:1 ; C11:2 ; laurique C12:0 ; C13:0 ; C13:2 ; C14:0 ; C15:0 ; C15:2 palmitique C16:0 ; C16:1(n-7) ; C16:2(n-4) ; C16:2(n-7) ; C16:3(n-4) ; C16:4 ; C17:0 ; stéarique C18:0 ; oléique C18:1(n-9) ; C18:1(n-7), linoléique C18:2(n-6) ; linoléique C18:3(n-6) ; α linoléique C18:3(n-3) ; C18:4(n-3) ; C20:0 ; C20:1(n-9) ; C20:2(n-6) ; C20:3(n-6) ; C20:4(n-6) ; arachidonique C20:4(n-3) ; éicosapentaénoïque C20:5(n-3) ; C22:0 ; C22:1 ; C22:1(n-5) ; C22:3(n-3) ; C22:4 (n-6) ; C22:4(n-3) ; C22:5(n-3) ; C22:5(n-6) docosahexaénoïque C22:6(n-3) et C24:1(n-9).

Les radicaux des acides gras en C16 et plus sont particulièrement préférés en vue d'applications en cosmétique. Ces acides gras sont avantageusement extraits de microalgues.

Selon une autre disposition de l'invention R1 représente un groupe aryle tel que le radical phényle.

Selon encore une autre disposition, R1 représente un groupe aralkyle ou aralkylène, le groupe

alkyle ou alkylène étant plus particulièrement en C1 à C8, notamment en C1 à C4. A titre d'exemples de groupes aralkyle et aralkylène, on citera le groupe benzyle et styryle.

5 Les compositions définies dans les diverses dispositions qui précèdent renferment en mélange avec les esters oligomères et/ou les esters polymères, qui constituent les produits principaux, des esters monomères.

10 L'invention vise en particulier les compositions de dérivés de flavanols. Dans ces dérivés le substituant A représente un groupe -OR, R étant tel que défini ci-dessus.

15 Il s'agit de manière préférée d'esters de dérivés de flavanols appartenant à la série catéchique.

Dans ces esters, les groupes oxygénés sont généralement au nombre de 5 par motif flavanolique, et occupent les positions 3, 5, 7, 3' et 4'.

20 Il sera fait référence dans les exemples aux peresters pour désigner les produits dans lesquels toutes les fonctions -OH sont estérifiées. Ces esters comportent le cas échéant un pont oxygène entre le C-2 et l'un des carbones C5 à C8.

25 Des esters de dérivés flavanoliques particulièrement préférés sont obtenus à partir des OPC extraits de sources végétales.

Les matières végétales les plus couramment utilisées comprennent diverses espèces de pin, la vigne et le thé vert.

30 Conformément à l'invention, les compositions définies ci-dessus sont obtenues en faisant réagir des compositions phénoliques correspondantes ayant au moins un groupe -OH libre avec un agent d'acylation susceptible de fournir le radical -COR1, R1 étant tel que défini ci-
35 dessus, dans des conditions permettant la substitution

d'au moins un groupe -OH libre par un radical acyle -COR1.

L'agent d'acylation est choisi avantageusement parmi les acides R₁COOH ou les dérivés de tels acides, en particulier les chlorures d'acides R₁COCl, les anhydrides R₁COOR₁ ou les esters R₁COOR₂, R₂ représentant un radical alkyle en C1-C8 ou aryle.

Lorsqu'on utilise l'acide comme agent d'acylation, on réalise avantageusement la réaction en présence d'un agent d'activation de ce dernier.

De manière la plus classique, cet agent est constitué par le dicyclohexylcarbodiimide, mais d'autres agents conférant le même effet d'activation peuvent être utilisés comme le ter-butylchloroformiate (pour formation d'un anhydride mixte).

La réaction d'acylation est effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation partielle des composés polyphénoliques de départ.

Des solvants appropriés sont choisis parmi des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, le chloroforme, 1,2-dichloroéthane ou une amine comme la pyridine.

La réaction est réalisée de préférence à la température ambiante.

La réaction avec le chlorure ou l'anhydride d'acide peut être réalisée en variante en milieu aqueux alcalin selon la réaction de Schotten Baumann.

On met alors en présence les dérivés polyphénoliques en phase aqueuse à un pH de 7,5 à 12, notamment de 8 à 10, l'agent acylant dissous en phase organique et un agent de transfert de phase.

La phase organique dans laquelle est dissous l'agent acylant est avantageusement un solvant organochloré tel que le chloroforme ou le dichlorométhane.

Comme agents de transfert de phase appropriés, on citera des halogénures ou des hydroxydes comme ceux de tétrabutylammonium ou de tétrabutyl phosphonium, les hydrogénosulfates par exemple de tétrabutylammonium, ou encore le chlorure de benzyltriéthylammonium.

Les dérivés acylés obtenus sont séparés du mélange réactionnel et purifiés en vue des applications envisagées. Des techniques appropriées comprennent l'extraction liquide-liquide, la chromatographie et/ou la précipitation.

Les compositions polyhydroxylées de départ sont avantagement des produits du commerce. Dans le cas d'OPC, ces produits sont obtenus par extraction à partir de plantes. Il s'agit de préférence de fractions purifiées. Un procédé d'extraction classique dérive de celui décrit dans le brevet FR 1 427 100 (PV N° 998 508) du 14 décembre 1964. Les OPC sont extraits à partir de la matière végétale par une solution aqueuse saturée en NaCl. Une extraction liquide-liquide par de l'acétate d'éthyle est ensuite effectuée, puis on précipite les OPC en ajoutant du chloroforme en excès. Après filtration, le précipité est repris par de l'acétate d'éthyle et soumis le cas échéant, aux fins de purification supplémentaire, à plusieurs cycles de reprécipitation par du chloroforme en excès, reprise par de l'acétate d'éthyle, le solvant étant évaporé à la fin.

En variante, ces compositions sont extraites à partir de la matière végétale par de l'eau, puis on ajoute du NaCl. Les impuretés sont précipitées, éliminées par filtration et on procède à une extraction liquide-liquide des OPC à l'aide d'acétate d'éthyle. Le solvant est évaporé et le résidu repris par de l'eau. Après les étapes de lavage de la solution aqueuse par du chloroforme, séchage par atomisation ou reprise par de l'acétate d'éthyle, on précipite les compositions

flavanoliques en ajoutant du chloroforme en excès, puis on filtre et on sèche à l'étuve.

Selon les techniques d'extraction utilisées, les OPC comportent un motif sucre comme indiqué plus haut. Il s'agit d'un ose comme par exemple le glucose ou le galactose, ou de polyoses formés de plusieurs de ces motifs oses, identiques ou différents. L'extraction de ces dérivés glycosylés est effectuée à partir de la matière végétale par de l'eau, un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, ou un mélange eau-acétone (2/3). Après lavage par de l'acétate d'éthyle, l'extrait est remis en solution aqueuse. On effectue une extraction liquide-liquide par du n-butanol, puis on élimine le solvant par évaporation. Le résidu est soumis à une purification chromatographique à contre-courant ou sur Fractogel TSK HW40, Séphadex LH20, gel MCI CHP 20P, gel de silice RP C18.

Les travaux effectués sur les compositions de dérivés de polyphénols de l'invention ont montré que la présence des groupes esters protecteurs permet de favoriser le transport de ces compositions au travers des membranes biologiques et d'atteindre localement des concentrations plus importantes qu'avec des composés non acylés, selon le concept de prodrogue.

Au contact d'estérases, présentes dans la plupart des milieux et tissus biologiques, au moins une partie des groupements protecteurs ester sont éliminés en régénérant les composés phénoliques de départ et les acides R1COOH. Ces composés exercent en combinaison leurs propres activités et ce, avantageusement, d'une manière synergique.

Ces propriétés avantageuses s'accompagnent en outre d'une grande innocuité comme démontré pour les compositions polyphénoliques natives et notamment pour les compositions flavanoliques, ainsi que pour les acides R1COOH.

Ces compositions sont donc particulièrement appropriées pour l'élaboration de préparations pharmaceutiques.

5 Les préparations pharmaceutiques de l'invention renferment une quantité efficace d'au moins une composition phénolique telle que définie ci-dessus, en particulier d'une composition flavanolique, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

10 Des préparations pharmaceutiques avantageuses renferment ces dérivés seuls ou en association avec des médicaments à effet protecteur vis-à-vis des réactions d'oxydation. A titre d'exemple, on citera le β -carotène ou la vitamine E.

15 Compte tenu de leurs propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes, ces préparations pharmaceutiques sont utilisables notamment dans les indications thérapeutiques suivantes : troubles circulatoires, insuffisances veinolymphatiques, fragilité capillaire cutanée, troubles impliquant la circulation
20 rétinienne, crise hémorroïdaire, érythèmes solaires ou liés à l'action de radiations, par exemple dans le cas de radiothérapies.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont administrables par voie orale.

25 On a recours en particulier à des comprimés, pilules, tablettes, gélules, ou encore à des gouttes. Ces préparations renferment avantageusement de 50 à 200 mg d'équivalent OPC par unité de prise, de préférence de 100 à 150 mg.

30 On peut également administrer les compositions de l'invention par voie transdermique à l'aide de patchs ou encore sous forme de spray nasal.

35 En radiothérapie, ces compositions peuvent être utilisées en prévention des muccites, sous forme de gel appliqué directement sur les muqueuses susceptibles d'être irradiées.

A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme, pour les pathologies considérées, correspond aux doses suivantes : phlébologie et lymphologie, 100 à 600 mg par jour en deux prises ; ophtalmologie, 100 à 400 mg par jour ; crise hémorroïdaire aiguë : 200 mg à 1, 2 g par jour, radiothérapie : pâte à 1-5 % d'équivalent de polyphénol non estérifié.

Les propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes de ces compositions sont également avantagement mises à profit pour l'élaboration de préparations cosmétiques.

Dans ces préparations, les compositions sont associées à des véhicules appropriés pour un usage externe. On notera que leur caractère liposoluble favorise leur incorporation dans les formes galéniques habituellement utilisées en cosmétique.

Pour ces applications, les préparations se présentent sous forme de crème, pommade, émulsion, gel, liposomes, lotion. Elles renferment de 0,5 à 5 % de produit actif.

Selon un autre aspect de grand intérêt, les compositions de l'invention sont utilisables en diététique. Grâce notamment à leurs propriétés anti-radicalaires, elles assurent une meilleure conservation des aliments. De plus, elles constituent généralement un apport de facteur vitaminique, notamment de vitamine P avec les compositions flavanoliques. Elles sont donc ajoutées avec avantage aux boissons, par exemple aux jus de fruits, boissons toniques, aux produits laitiers et dérivés comme le beurre.

Elles sont également utilisables telles quelles sous forme liquide, ou encore en granulés ou analogues, gels ou sous forme de pâte, par exemple incorporées dans des confiseries comme les pâtes de fruits, bonbons, pâtes à mâcher.

Dans ces formes d'application, les compositions de l'invention peuvent être mélangées à des produits d'intérêt comme des vitamines et/ou des oligoéléments et/ou des huiles de poisson riches en acides gras insaturés, comme les huiles de flétan, de maquereau ou de saumon.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent relatifs à la préparation de peresters d'OPC et à leur utilisation pour l'élaboration de médicaments ou de préparations cosmétiques. Dans ces exemples, il est fait référence aux figures 1 à 13 qui représentent respectivement :

- les figures 1 à 6 les spectres UV, IR et RMN ^1H et ^{13}C mono et bidimensionnels du perbutyrate d'OPC de vigne,

- les figures 7 et 8 les spectres IR et RMN ^1H du perlaurate d'OPC de vigne,

- la figure 9 le spectre IR du perpalmitate d'OPC de vigne,

- la figure 10 le spectre IR du perlaurate d'OPC de pin maritime,

- les figures 11 et 12 les spectres IR et RMN ^1H du perstéarate d'OPC de thé vert,

- la figure 13 le spectre IR du peroléate d'OPC de vigne.

Exemple 1 : Préparation de perbutyrate d'OPC de vigne.

On utilise une fraction d'OPC telle qu'obtenue à partir de la vigne selon la méthode décrite dans le brevet FR 1 427 100 (N° PV 998 508) mentionné plus haut.

A 10 g de cette fraction, dissous dans 200 ml de pyridine et maintenus sous agitation, on ajoute goutte à goutte 20 ml de chlorure de butyryle. On laisse sous agitation, à 70°C, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 3 heures. Après

concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 200 ml de chloroforme, puis cette phase organique est lavée avec deux fois 250 ml d'une solution 0,1 N d'HCl, deux fois 200 ml d'eau distillée, deux fois 250 ml d'une solution 0,1 M de Na₂CO₃, puis trois fois 200 ml d'eau distillée. La phase chloroformique est récupérée, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie. Les spectres IR, RMN ¹H et ¹³C mono- et bidimensionnelle COSY, HMBC, HMMBC représentés sont représentés respectivement sur les figures 1 à 6.

Exemple 2 : Préparation de pervalérate d'OPC de thé vert.

On utilise une fraction d'OPC telle qu'obtenue à partir du thé vert selon la méthode décrite dans le brevet FR 1 427 100 mentionné plus haut.

A 1 g de cette fraction, dissous dans 50 ml de pyridine et maintenu sous agitation, on ajoute goutte à goutte 3,5 ml d'anhydride valérique. On laisse sous agitation, à température ambiante, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 12 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 50 ml de chloroforme, puis cette phase organique est lavée avec deux fois 50 ml d'une solution 0,1 N d'HCl, deux fois 50 ml d'eau distillée, deux fois 50 ml d'une solution 0,1 M de Na₂CO₃, puis trois fois 50 ml d'eau distillée. La phase chloroformique est récupérée, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 3 : Préparation de perhexanoate d'OPC de vigne.

A 1 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1, dissous dans 50 ml de pyridine et maintenu sous agitation, on ajoute goutte à goutte 4,8 ml de

chlorure d'hexanoyle. On laisse sous agitation, à 60°C, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 5 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est traité comme dans l'exemple 2. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 4 : Préparation de perhexanoate d'OPC de thé vert.

A 1 g d'OPC de thé vert tels que mentionnés dans l'exemple 2, dissous dans 20 ml d'eau distillée, on ajoute 100 ml de dichloro-1,2-éthane et on soumet le mélange à une agitation vive (agitation mécanique à environ 1000 tours par minute). On ajoute 100 ml d'une solution aqueuse tamponnée à 0,1 M de phosphate de sodium et d'hydrogénophosphate de sodium (pH voisin de 12,3). On ajoute 100 mg de chlorure de tétrabutylphosphonium (agent de transfert de phase), puis 2,9 ml de chlorure d'hexanoyle. On laisse 45 minutes sous agitation vive. A la fin de la réaction, on récupère la phase organique et on la lave avec deux fois 100 ml d'une solution de soude 0,1 N, puis avec deux fois 100 ml d'eau distillée. On récupère la phase organique et on évapore sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 5 : Préparation de persorbate d'OPC de vigne.

A 1 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1, dispersé dans 50 ml de dichloro-1, 2-éthane, sont ajoutés, sous agitation, 2,3 g d'acide sorbique, puis 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). On laisse sous agitation, à température ambiante, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 2 heures. La phase organique est filtrée, puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 ml d'hexane. La solution hexanique est filtrée, puis lavée avec deux fois 100 ml d'une solution de soude

0,1 N, puis avec deux fois 100 ml d'eau distillée. On récupère la phase organique et on l'évapore sous pression réduite. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

5 Exemple 6 : Préparation de perlaurate d'OPC de vigne.

 A 1 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1, dispersé dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutés, sous agitation, 4,2 g d'acide laurique, puis
10 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). On laisse sous agitation, à température ambiante, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 2 heures. La solution réactive est traitée comme dans l'exemple 5. Le produit obtenu est contrôlé par
15 spectrométrie (les spectres IR et RMN 1H sont représentés sur les figures 7 et 8).

Exemple 7 : Préparation de perlaurate d'OPC de pin maritime.

 On utilise une fraction d'OPC telle qu'obtenue
20 à partir du pin maritime selon la méthode décrite dans le brevet FR 998 508 mentionné plus haut.

 A 1 g de cette fraction, dissous dans 50 ml de pyridine et maintenu sous agitation, on ajoute goutte à goutte 7,8 ml de chlorure de lauroyle. La réaction
25 s'effectue selon les conditions décrites dans l'exemple 2. Le produit obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 8 : Préparation de perpalmite d'OPC de vigne.

 Dans un ballon d'un litre, on introduit sous
30 azote 50 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1 et 250 ml de pyridine. On agite jusqu'à dissolution totale. A l'aide d'une ampoule à addition, on ajoute lentement (environ 1 heure) 280 ml de chlorure de palmitoyle. La réaction est exothermique. On laisse le
35 mélange sous agitation pendant 3 heures. Le mélange est alors revenu à température ambiante et a tendance à

prendre en masse. On ajoute 250 ml de chloroforme et on maintient l'agitation à température ambiante pendant 12 heures. On évapore le solvant à sec sous pression réduite, puis on reprend le résidu par 1 l de chloroforme. On lave à deux reprises avec 500 ml d'acide chlorydrique 1 N, puis à deux reprises avec 500 ml d'eau distillée. On sèche sur 10 g de sulfate de calcium, on filtre, puis on évapore à sec sous pression réduite sans dépasser 40°C. Le résidu est repris par 500 ml d'acétone. Le mélange est soumis à agitation aux fins de dispersion (environ 1 heure). On filtre et on sèche ensuite en étuve ventilée à environ 25°C pendant 12 heures. On obtient environ 150 g de produit qui est contrôlé par spectrométrie (le spectre IR est représenté sur la figure 9).

Exemple 9 : Préparation de perpalmitate d'OPC de pin maritime.

A 1 g d'OPC de pin maritime, tels que mentionnés dans l'exemple 7, dissous dans 20 ml d'eau distillée, on ajoute 100 ml de chloroforme puis on soumet le mélange à une agitation vive (agitation mécanique à environ 1000 tours par minute). On ajoute 100 ml d'une solution aqueuse tamponnée à 0,1 M de phosphate de sodium et d'hydrogénophosphate de sodium (pH de l'ordre de 12,3). On ajoute 120 mg d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (agent de transfert de phase), puis 5,2 ml de chlorure de palmytoyle. On laisse 45 minutes sous agitation vive. A la fin de la réaction, on récupère la phase chloroformique et on la traite selon l'exemple 4. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie (le spectre IR est représenté sur la figure 10).

Exemple 10 : Préparation de perstéarate d'OPC de thé vert.

A 1 g d'OPC de thé vert tels que mentionnés dans l'exemple 2, sont ajoutés 5 g d'acide stéarique en solution dans 80 ml de dichloro-1,2-éthane. Le mélange

est soumis à agitation. On dissout 3,6 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans 20 ml de dichloro-1,2-éthane et on verse cette solution à la précédente. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 15 heures. La solution réactive est traitée comme dans l'exemple 5. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie (les spectres IR et RMN ¹H sont représentés sur les figures 11 et 12).

10 Exemple 11 : Préparation de perstéarate d'OPC de vigne :

 A 1 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1 dissous dans 20 ml d'eau distillée, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on soumet le mélange à une agitation vive (agitation mécanique à environ 1000 tours par minute). On ajoute 100 ml d'une solution aqueuse tamponnée de phosphate de sodium et d'hydrogénophosphate de sodium (pH voisin de 11), 110 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium, puis 6,0 ml de chlorure de stéaroyle (en une seule fois). On laisse 45 minutes sous agitation vive. A la fin de la réaction, on récupère la phase organique et on la traite selon le protocole décrit dans l'exemple 4. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

25 Exemple 12 : Variante de préparation de perstéarate d'OPC de vigne :

 A 1 g d'une fraction oligoprocyanidolique (OPC) telle que mentionnée ci-dessus dissous dans 100 ml de pyridine et maintenu sous agitation, on ajoute goutte à goutte 10,4 g de chlorure de stéaroyle en solution dans 25 ml de pyridine. On laisse le mélange sous agitation, à température ambiante, à l'abri de l'air (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 12 heures. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 100 ml de chloroforme, puis cette phase organique est lavée avec deux fois 150 ml d'une solution 0,1 M d'HCl,

deux fois 150 ml d'eau distillée, deux fois 150 ml d'une solution 0,1 M de Na_2CO_3 puis deux fois 150 ml d'eau distillée. La phase chloroformique est récupérée, séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie préparative sur silice activée avec le système de solvant chloroforme-méthanol à 0, 5 %. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 13 : Préparation de peroléate d'OPC de vigne.

A 1 g d'OPC de vigne tels que mentionnés dans l'exemple 1 dispersés dans 50 ml de chloroforme, sont ajoutés, sous agitation, 6,5 ml d'acide oléique, puis 4,3 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, à l'abri de l'air, (sous léger flux d'azote) et de la lumière durant 5 heures. La solution réactive est traitée comme dans l'exemple 10. Le produit obtenu est contrôlé par spectrométrie. Le spectre IR est représenté sur la figure 13.

Exemple 14 : Préparation de stéarates de flavanols.

On utilise une fraction oligoprocyanidolique (OPC) telle qu'obtenue à partir de la vigne selon la méthode décrite dans l'exemple 1.

A 1 g de cette fraction, on ajoute 9 g d'acide stéarique, 7 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 100 ml de chloroforme.

On porte le mélange au reflux sous agitation pendant 24 heures.

Le précipité de dicyclohexylurée formé est éliminé par filtration. La phase organique est évaporée, reprise par CHCl_3 et le résidu soumis à une purification chromatographique.

Exemple 15 : Variante de préparation de stéarates de flavanols.

On utilise une fraction OPC telle qu'obtenue ci-dessus.

5 On fait réagir 1 g d'une telle fraction avec 17,5 g d'anhydride stéarique ou 9,5 g de chlorure de stéaroyle dans 100 ml de pyridine. On porte le mélange à 80°C sous agitation pendant 24 heures. On évapore la plus grande partie de la pyridine, puis on reprend la phase
10 restante par CHCl₃. La pyridine restante est extraite à l'aide d'une solution aqueuse acide, et la composition obtenue est soumise à une purification par chromatographie.

Exemple 16 : Préparation d'oléates de
15 flavanols.

On procède comme dans l'exemple 15 mais en remplaçant l'anhydride stéarique et le chlorure de stéaroyle par le dérivé d'acide oléique correspondant.

Exemple 17 : Préparation de sorbate de
20 flavanols.

En procédant comme décrit dans l'exemple 15 mais en utilisant, comme dérivé d'acide, l'anhydride sorbique ou le chlorure de sorbyle, on obtient l'ester recherché, comme démontré par analyse RMN 2D.

Exemple 18 : Préparation d'hexanoate de
25 flavanols.

En opérant comme décrit dans l'exemple 15, mais en utilisant de l'anhydride hexanoïque ou du chlorure d'hexanoyle, on obtient l'hexanoate recherché.

Exemple 19 : Préparation cosmétique anti-
30 solaire.

On réalise une émulsion antisololaire à propriétés antiviellissement cutané en mélangeant un filtre solaire avec un ester selon l'invention et des
35 excipients pour crème.

Exemple de formulation :

	Néo Hélio pan E 1000R	
	(isopropylméthoxycinnamate et	
5	éthyl di isopropylcinnamate).....	3 %
	peroléate d'OPC	
	selon l'exemple 13.....	3 %
	excipients pour crème E/H.....	qs

10 Composition d'excipients :

	- propylène glycol dicaprylate/dicarate	
	+ stéaralkonium hectorite + propylène	
	carbonate (Miglyol 840 gel B R).....	20,0 %
15	- Bis-diglycéryl caprylate/capr ate /isostéarate/	
	hydroxystéarate adipate (Softisan 649R).....	5,0 %
	- Isostéaryl diglycéryl succinate	
	(Imwitor) 780 KR.....	5,0 %
	- Huile de paraffine.....	8,0 %
20	- Paraffine solide.....	3,0 %
	- Sulfate de magnésium.....	2,0 %
	- Eau.....	qs 100 %

25 Exemple 20 : Préparation cosmétique anti-acnéique.

On prépare une crème H/E astringente et antiseptique pour peaux grasses en mélangeant du persorbate d'OPC selon l'exemple 5 à raison de 1 % avec un excipient pour crème H/E.

30

Comme formulation d'excipients, la composition suivante a été utilisée :

	- Glycéryl cocoate + huile de	
	coco hydrogénée + cétéareth-25	
35	(Softisan 601R).....	20,0 %
	- Glycéryl stéarate SE (Imwitor 960R	

	en paillettes).....	8,0 %
	- Succinate caprylique/caprique/diglycéryle (Miglyol 829 R).....	5,0 %
	- Glycéryl ricinéolate (Softisan 701R).....	5,0 %
5	- Glycéryl laurate (Imwitor 312 R).....	5,0 %
	- Bis-diglycéryl caprylate/caprinate/ isostéarate/hydroxystéarate adipate (Softisan 649 R).....	3,0 %
	- Huile de silicone 344 fluide.....	1,0 %
10	- Eau.....	qs 100 %

Exemple 21 : Préparation de médicament veinotonique et vasculoprotecteur.

On prépare des gélules à partir de 270 mg de perhexanoate d'OPC de vigne (correspondant à 100 mg d'OPC) selon l'exemple 3 et d'excipients pour un enrobage gastrorésistant comme l'acétophtalate de cellulose.

Exemple 22 : Préparation de gélules pour utilisation en diététique.

On mélange du perlaurate d'OPC selon l'exemple 6 avec du sélénium et de la vitamine E ;

- perlaurate d'OPC : 105 mg (correspondant à 25 mg d'OPC)
- acétate de DL- α - tocophérol 40 mg
- sélénium : 50 mg

Exemple 23 : gel buccal utilisable en radiothérapie.

On formule la composition suivante :

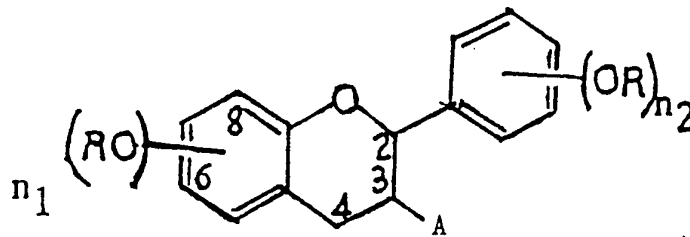
	- gel de Carbopol R 934 P à 2 %.....	89,85 g
30	- para hydroxybenzoate de méthyle sodé....	0,13 g
	- para hydroxybenzoate de propyle sodé....	0,02 g
	- Labrafil R.....	5 g
	- perhexanoate d'OPC de vigne selon l'exemple 3.....	5 g
35	(correspondant à 2 g d'OPC de vigne)	

REVENDEICATIONS,

1. Compositions de dérivés de polyphénols caractérisées en ce qu'elles sont constituées principalement par des oligomères ou des polymères dont les motifs monomères répondent à la formule I.

10

(I)

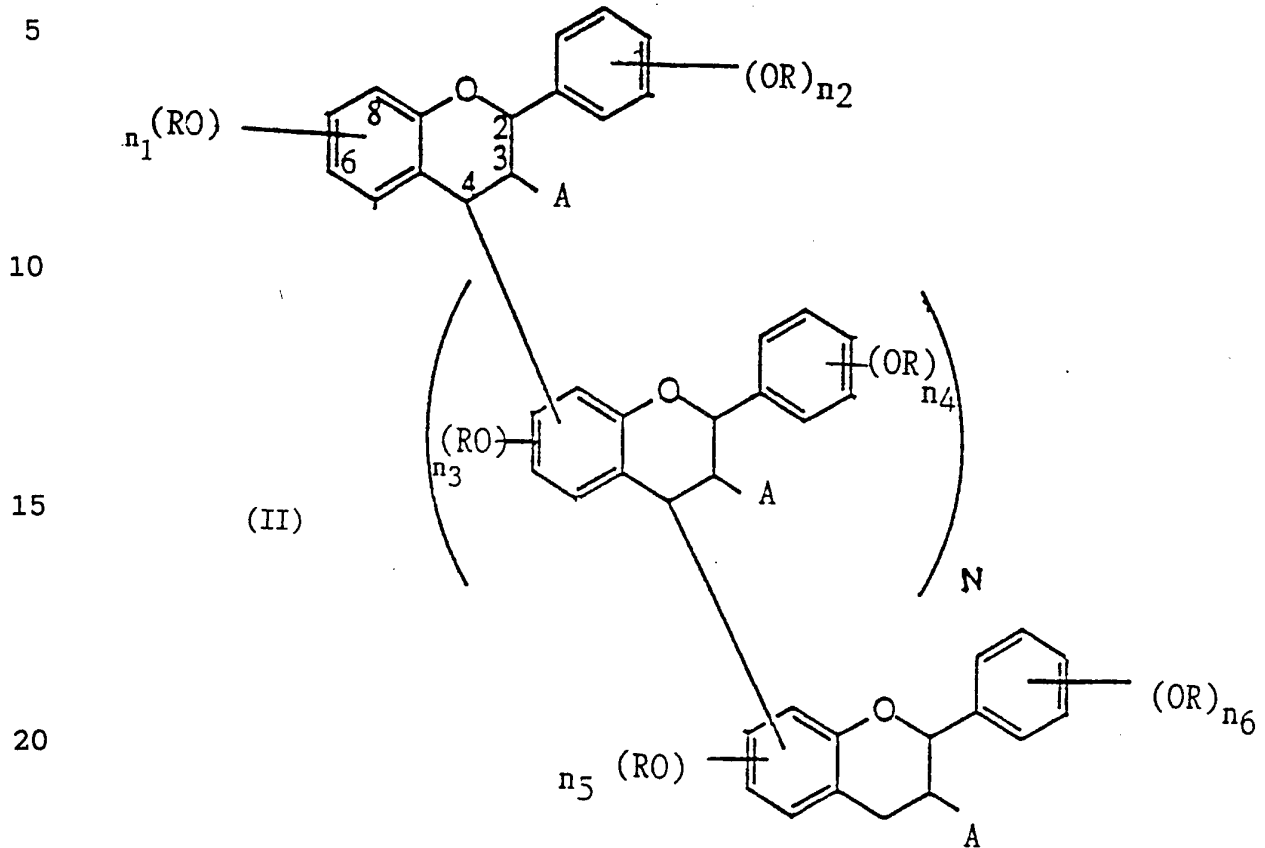


15

dans laquelle

- A représente un groupe -OR, un atome d'hydrogène, ou un substituant R,
 - au moins la majorité des substituants R représente un groupe -COR1, R1 étant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène,
 - le ou les autres substituants R qui ne représentent pas un groupe -COR1 étant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe acyle -CO-C6H2-(OH)3, un ose ou un polyose, et
 - n1 et n2, identiques ou différents l'un de l'autre, sont des nombres de 1 à 3, correspondant au nombre de substitutions sur un cycle,
- et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs,
- les motifs monomères étant reliés par des liaisons carbone-carbone et/ou par des ponts éthers entre les cycles constitutifs du noyau flavane.

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule II



dans laquelle

- A et R sont tels que définis dans la revendication 1,
 - n_1 à n_6 , identiques ou différents les uns des autres,
 sont des nombres de 1 à 3, et

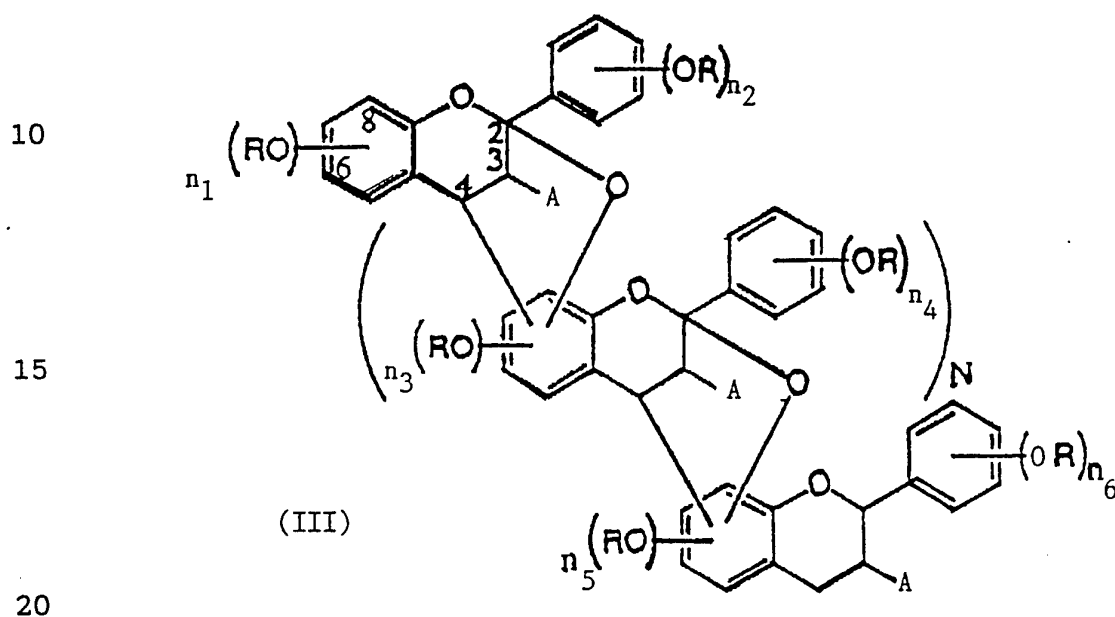
30 - N est un nombre de 0 à 100,

et les diastéréoisomères et les régioisomères.

3. Compositions selon la revendication 1 ou 2 caractérisées en ce que les liaisons entre les atomes de carbone des motifs successifs sont situées entre le C-4 d'un motif et le C-6 ou le C-8 d'un autre motif.

4. Compositions selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'au moins deux motifs sont reliés en outre par un pont oxygène.

5. Compositions selon la revendication 4, caractérisées en ce que les oligomères et polymères répondent à la formule III



dans laquelle A, R, n_1 à n_6 et N sont tels que définis dans la revendication 2.

6. Compositions selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que N est égal à 0.

7. Compositions selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que N est un nombre de 1 à 10.

8. Compositions selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que N est un nombre de 11 à 100.

9. Compositions selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que R1 représente un radical d'acide gras saturé ou insaturé, en particulier choisi dans le groupe comprenant les radicaux de l'acide butyrique, valérique, hexanique, sorbique, laurique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linoléique

(alpha ou gamma), éicopentanoïque, docosahexaénoïque ou arachidonique.

5 10. Compositions selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que R1 représente un groupe aryle tel que phényle ou un groupe aralkyle ou aralkylène tel que benzyle ou styryle.

10 11. Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles renferment en mélange avec les esters oligomères et/ou polymères, majoritairement présents, selon l'une des revendications 1 à 11, des esters monomères selon la revendication 1, des esters des motifs monomères selon la revendication 1.

15 12. Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'il s'agit de dérivés de flavanols et qu'ils répondent aux formules I, II ou III dans lesquelles A représente un groupe -OR, où R est tel que défini dans la revendication 1.

20 13. Compositions selon la revendication 12, caractérisées en ce que les groupes oxygénés sont au nombre de 5 par motif flavanolique et occupent les positions 3, 5, 7, 3' et 4', ces esters comportant le cas échéant un pont oxygène entre le C-2 et l'un des carbones C5 à C8.

25 14. Procédé de synthèse de compositions de polyphénols selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de compositions phénoliques ayant au moins un groupe -OH libre avec un agent d'acylation susceptible de fournir le radical -COR1 tel que défini ci-dessus, dans des conditions permettant la
30 substitution d'au moins un groupe -OH libre par un radical acyle -COR1.

35 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent d'acylation un acide R1COOH, ou un dérivé d'un tel acide tel un halogénure, un anhydride ou un ester.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que lorsqu'on utilise R_1COOH comme agent d'acylation, on réalise la réaction en présence d'un agent d'activation de l'acide tel que le dicyclohexylcarbodimide ou le ter-butylchloroformiate.

17. Procédé selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation partielle des composés phénoliques de départ, tels que des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, ou une amine comme la pyridine.

18. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la réaction avec le chlorure ou l'anhydride d'acide est réalisée en milieu aqueux alcalin, selon la réaction de Schotten Bauman.

19. Préparations pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins une composition selon l'une des revendications 1 à 13, en combinaison avec un véhicule inerte approprié pour une application pharmaceutique.

20. Préparations cosmétiques, caractérisées en ce qu'elles renferment au moins une composition selon l'une des revendications 1 à 13, en combinaison avec un véhicule inerte approprié pour une application cosmétique.

21. Application des compositions selon l'une des revendications 1 à 13 en diététique.

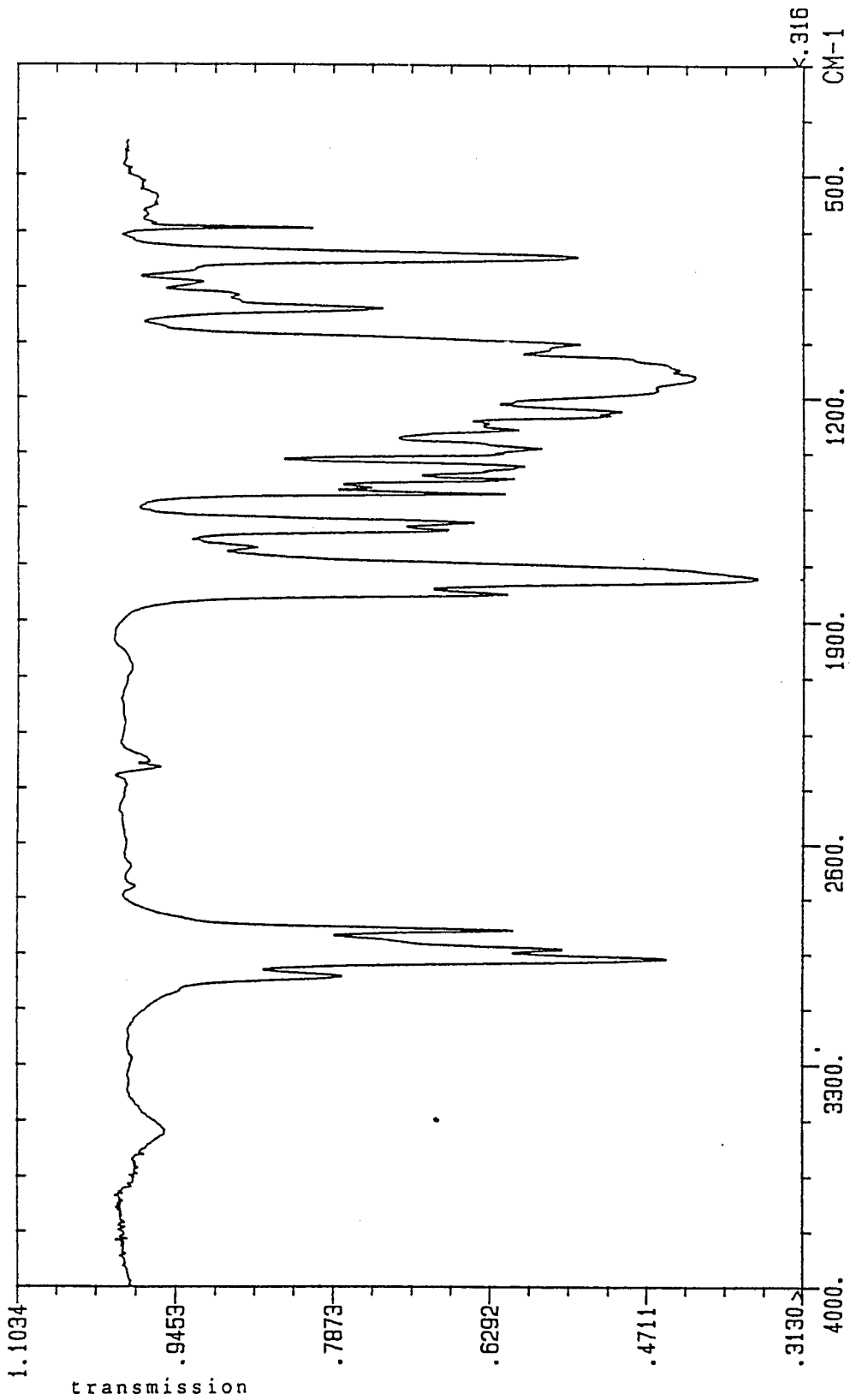


FIGURE N° 1

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

2/13

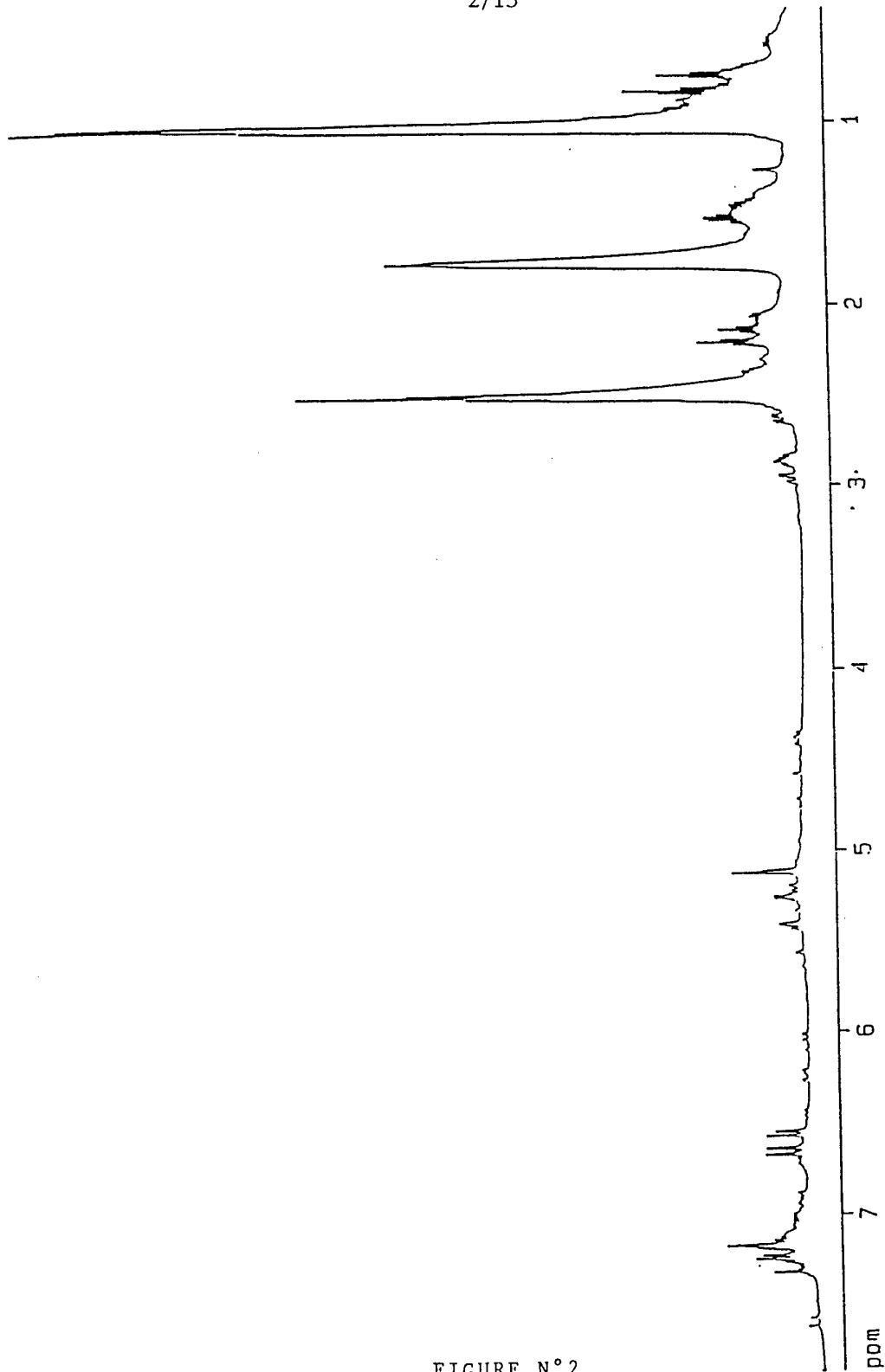


FIGURE N° 2

3/13

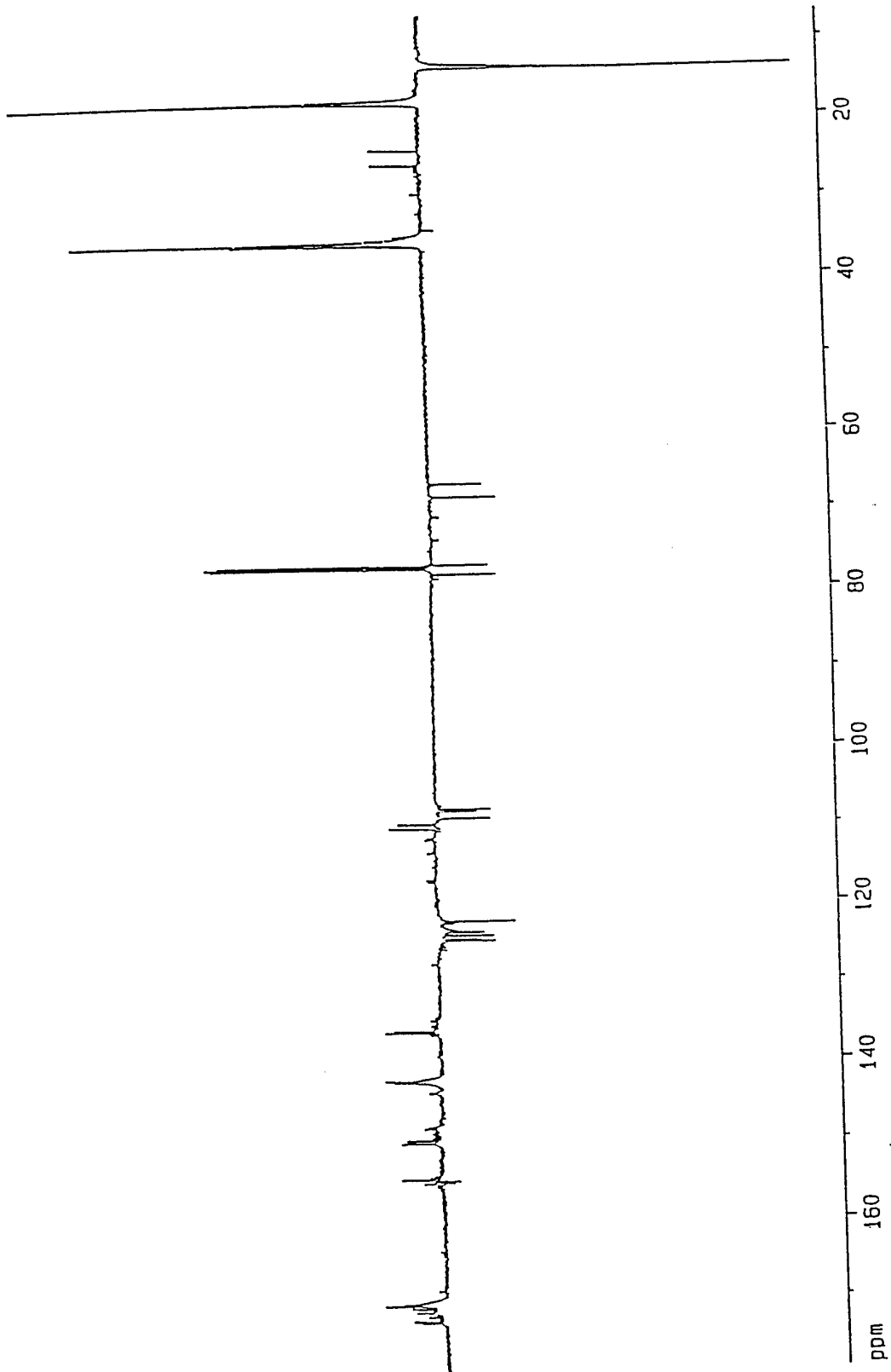


FIGURE N° 3

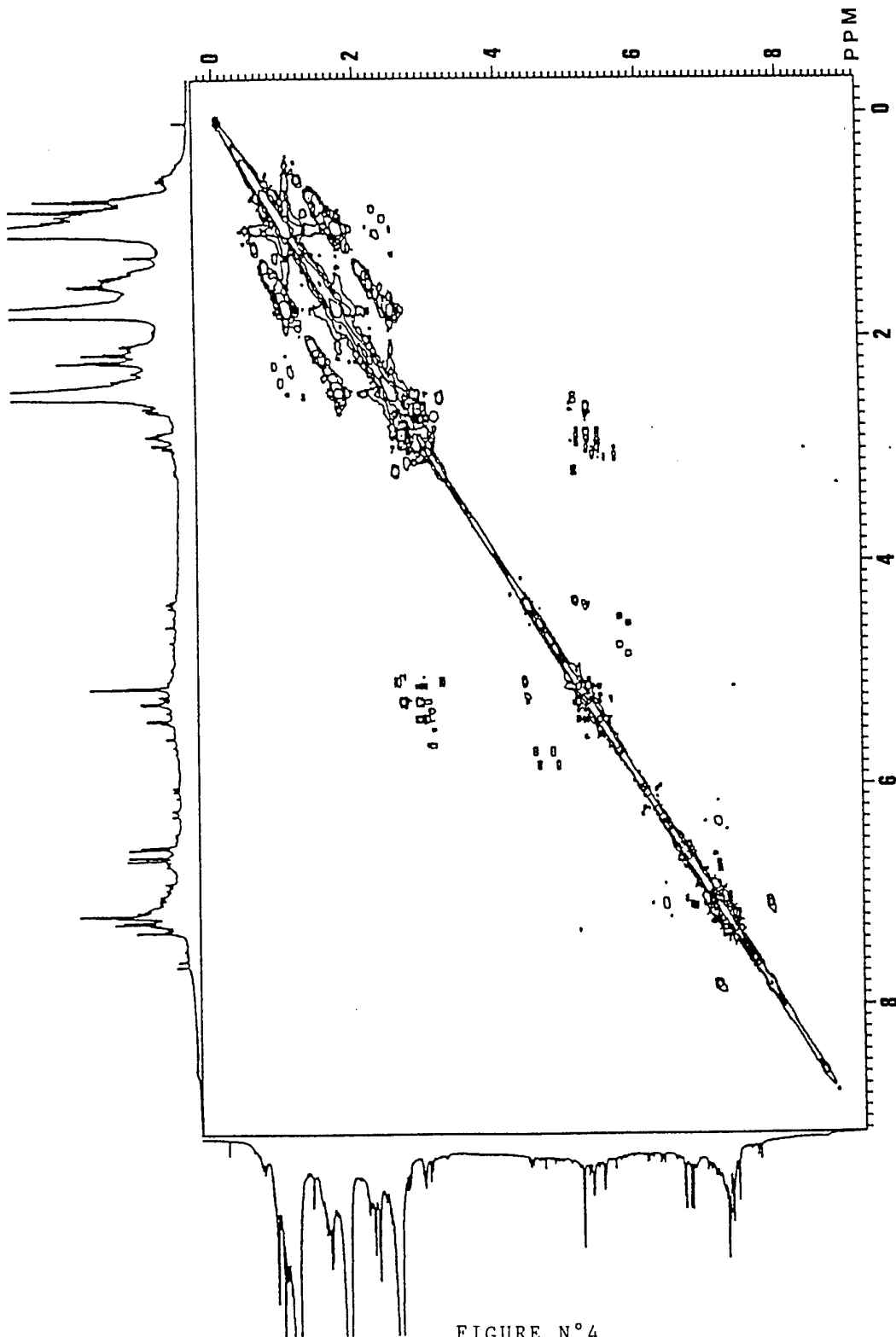


FIGURE N° 4

5/13

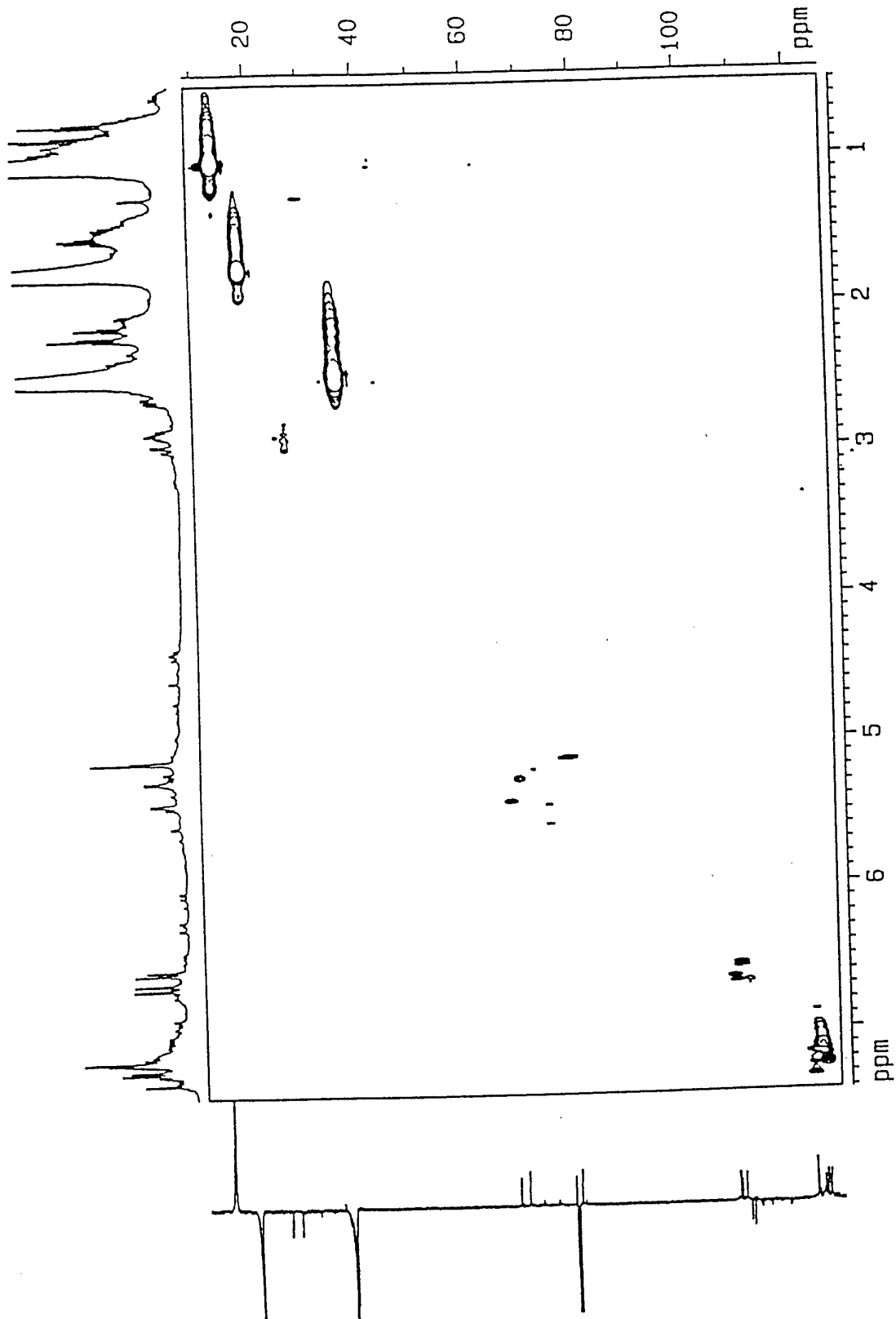


FIGURE N° 5

6/13

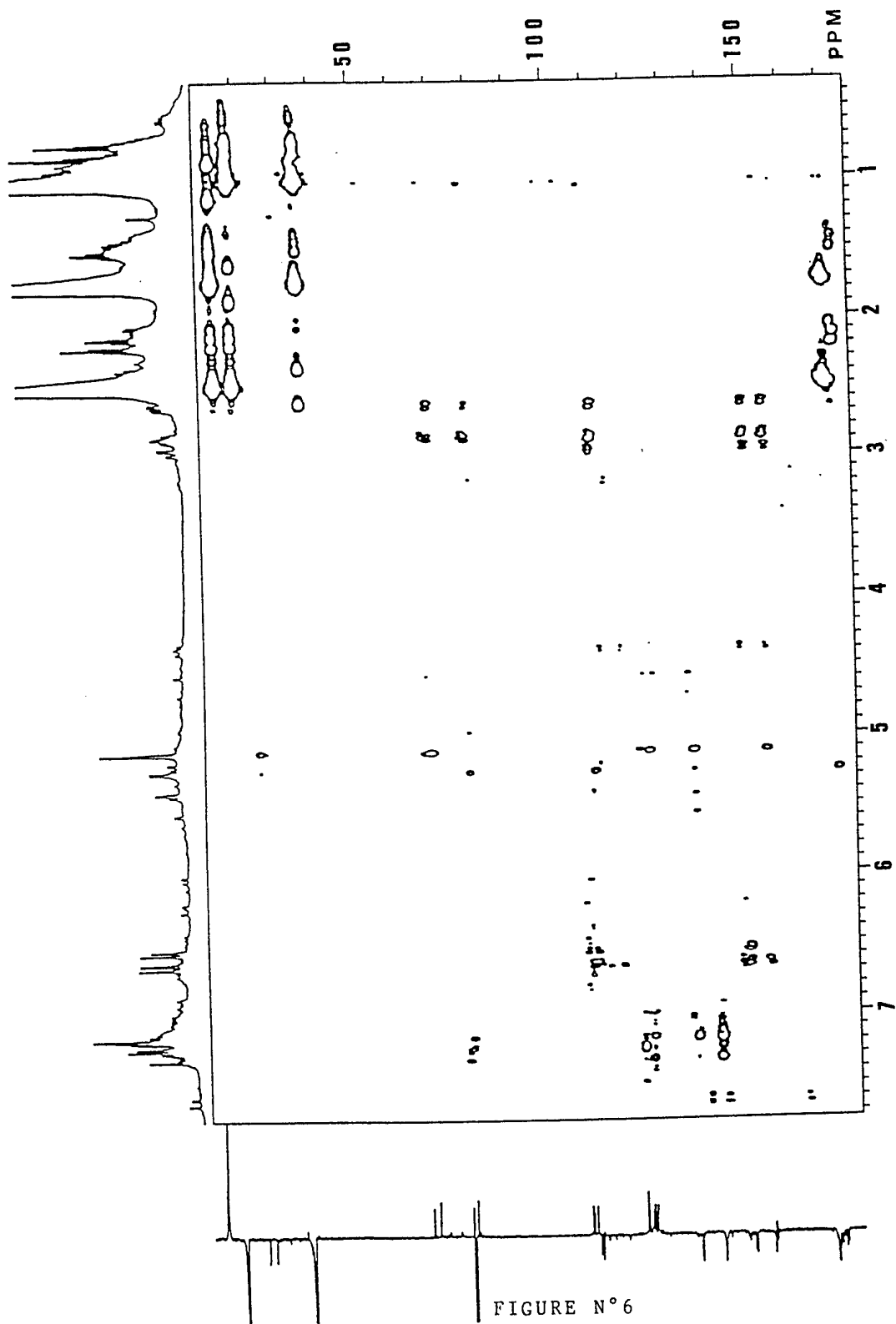


FIGURE N°6

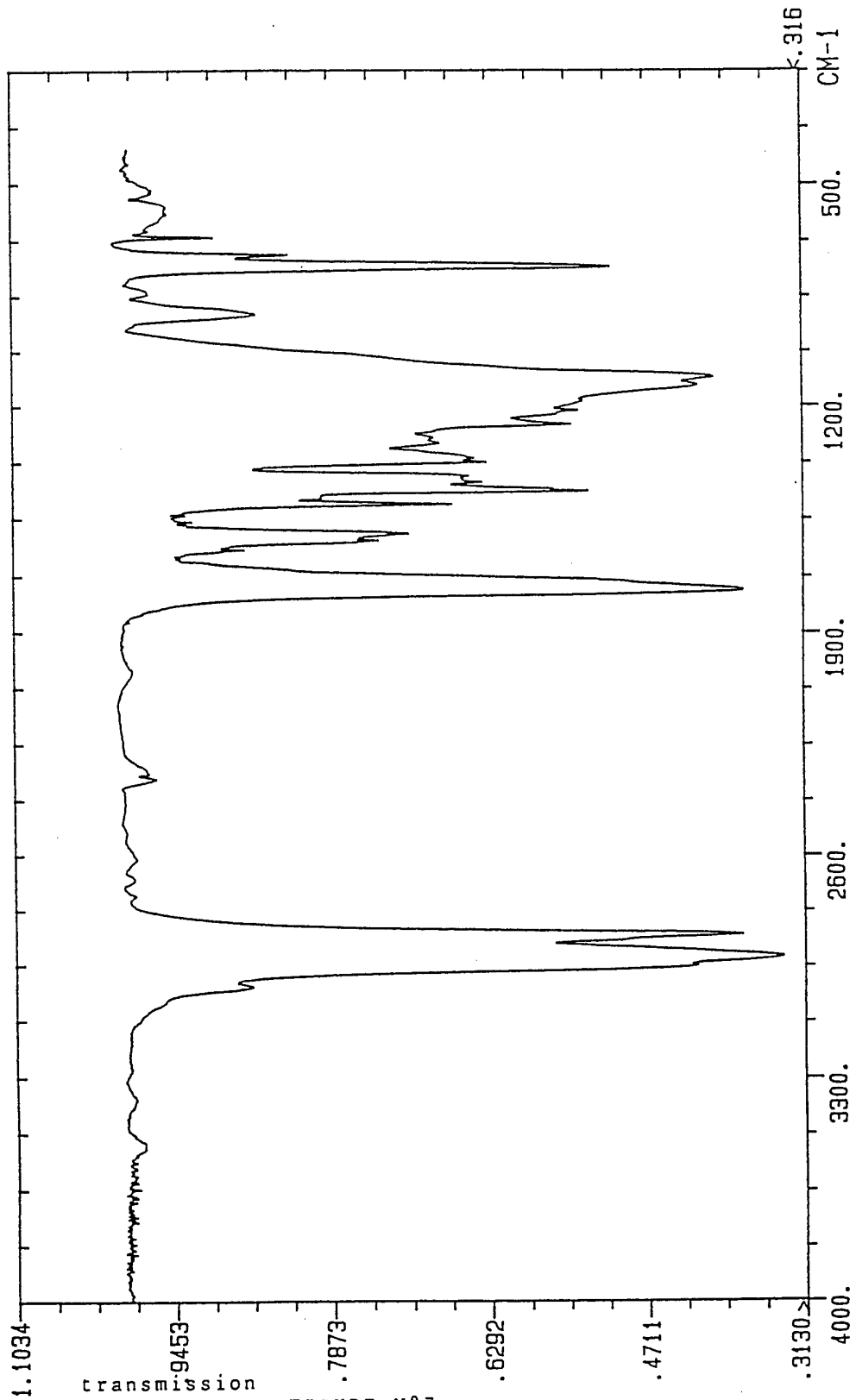


FIGURE N°7

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

8/13

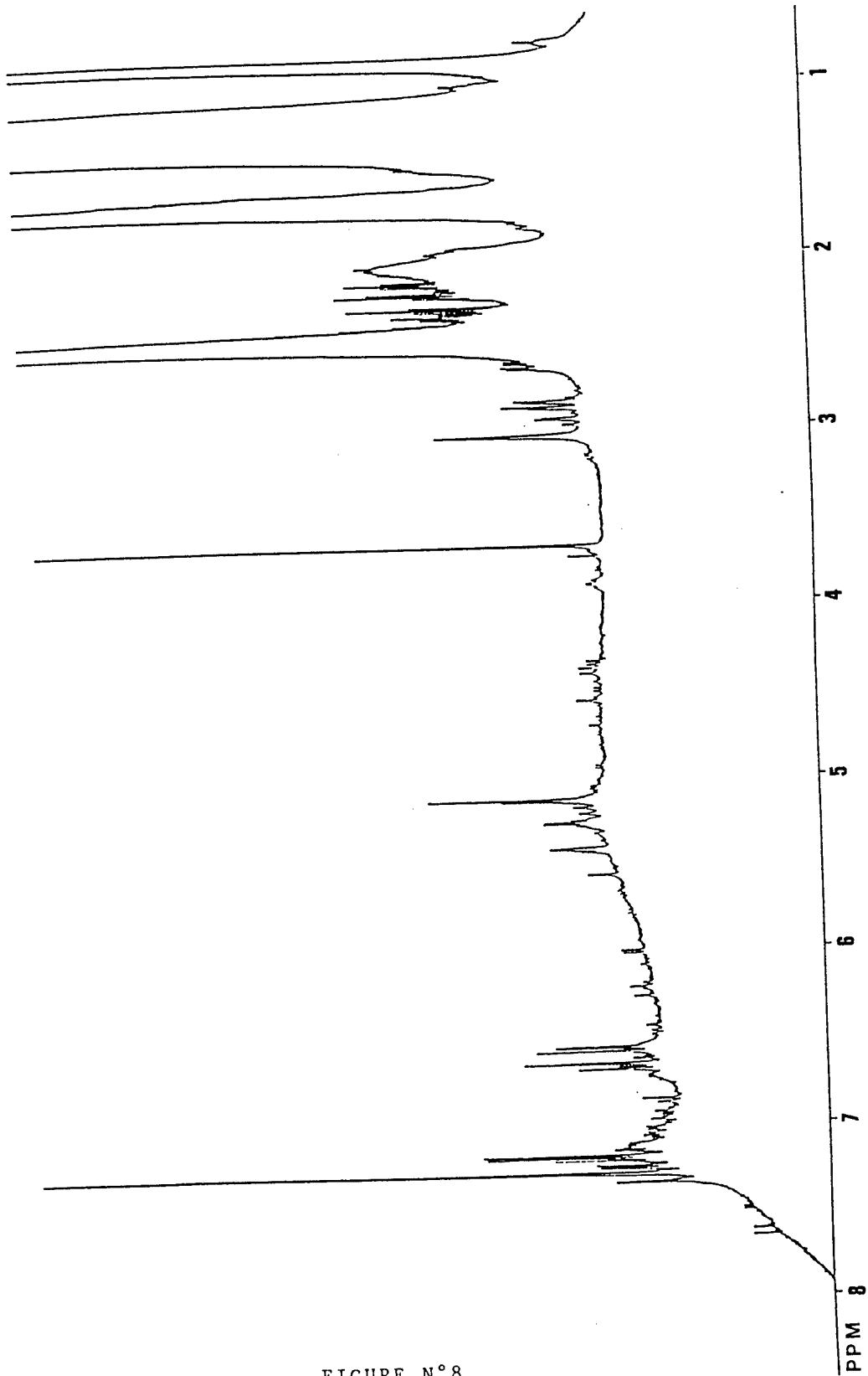


FIGURE N° 8

9/13

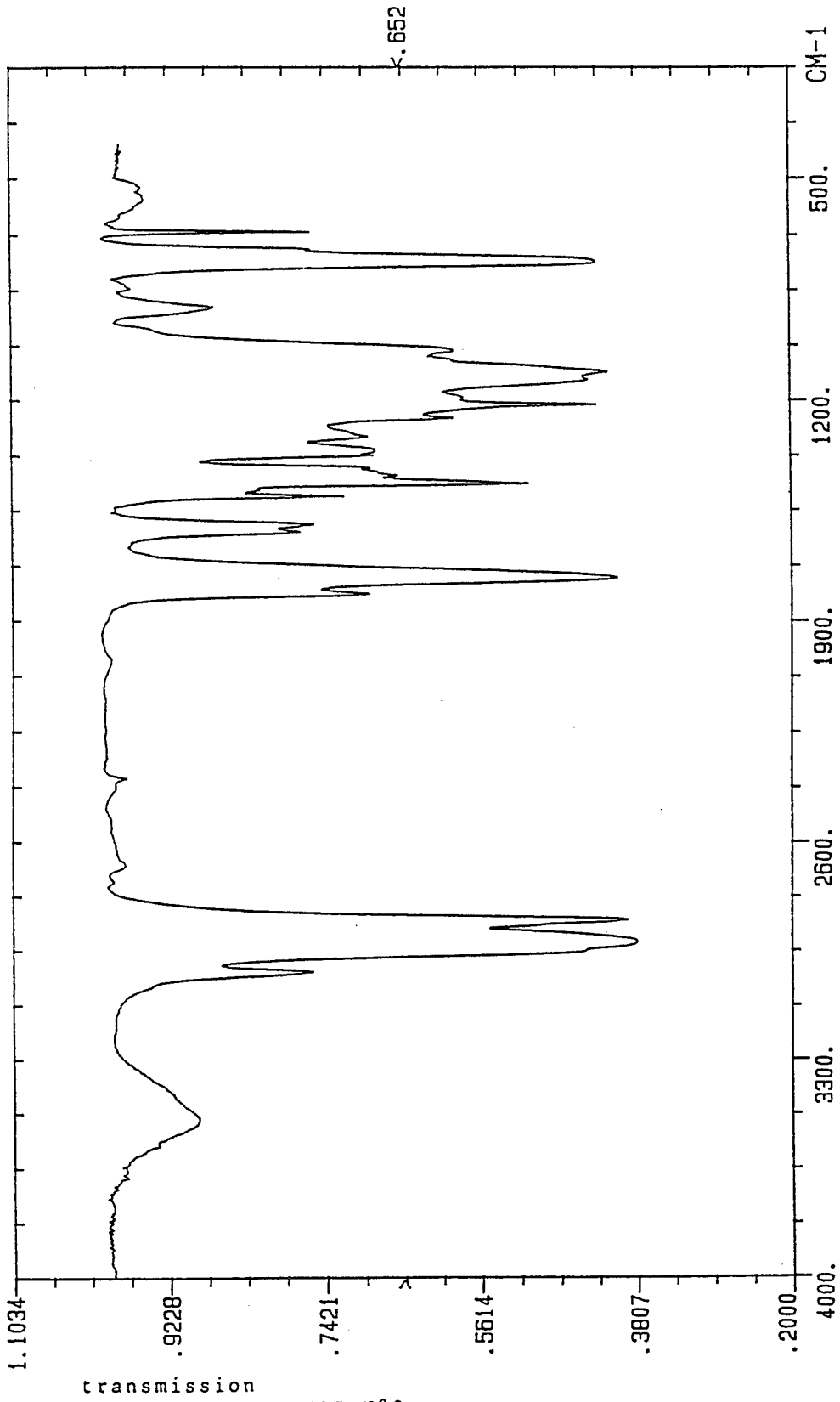


FIGURE N°9

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

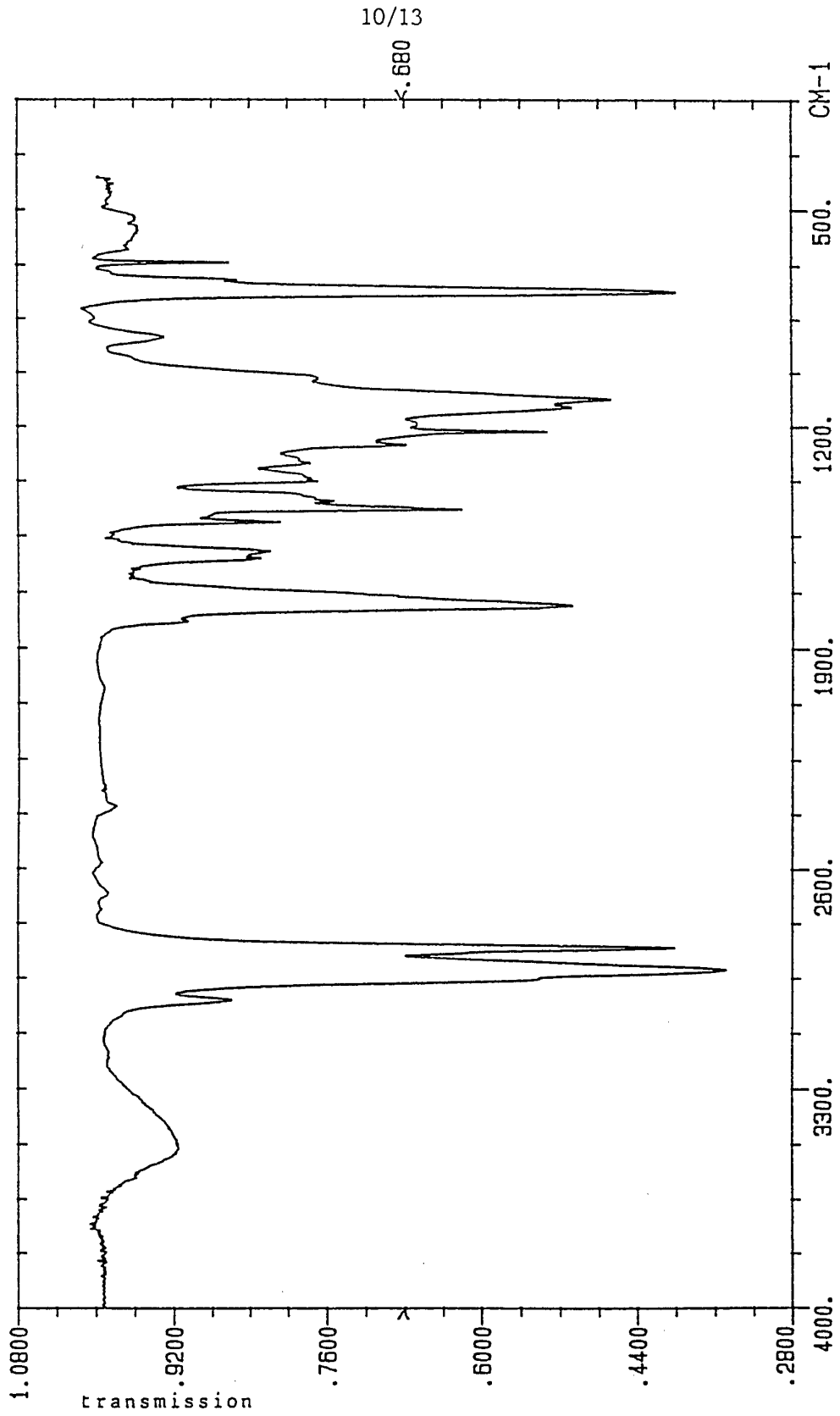


FIGURE N° 10

11/13

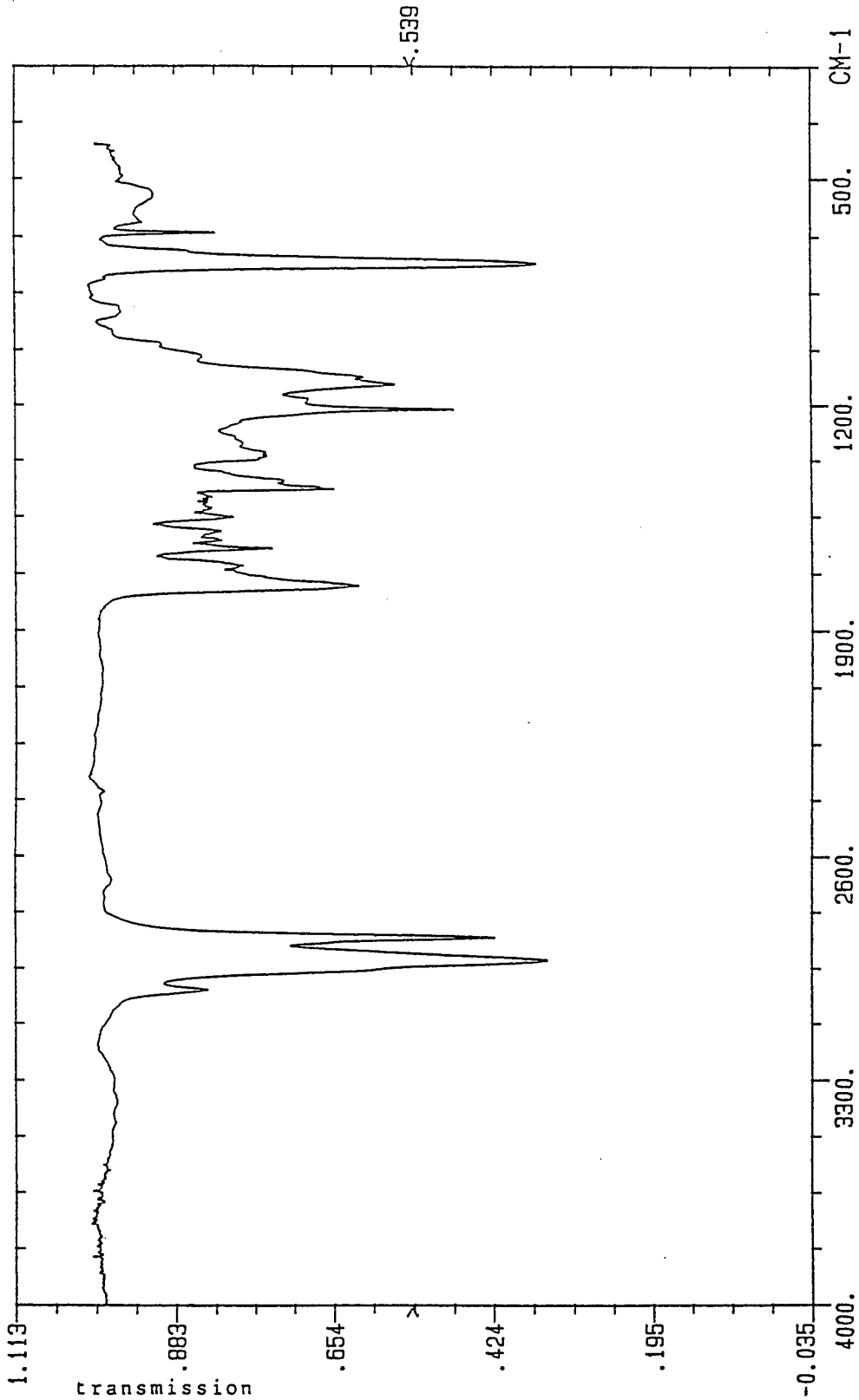


FIGURE N° 11

12/13

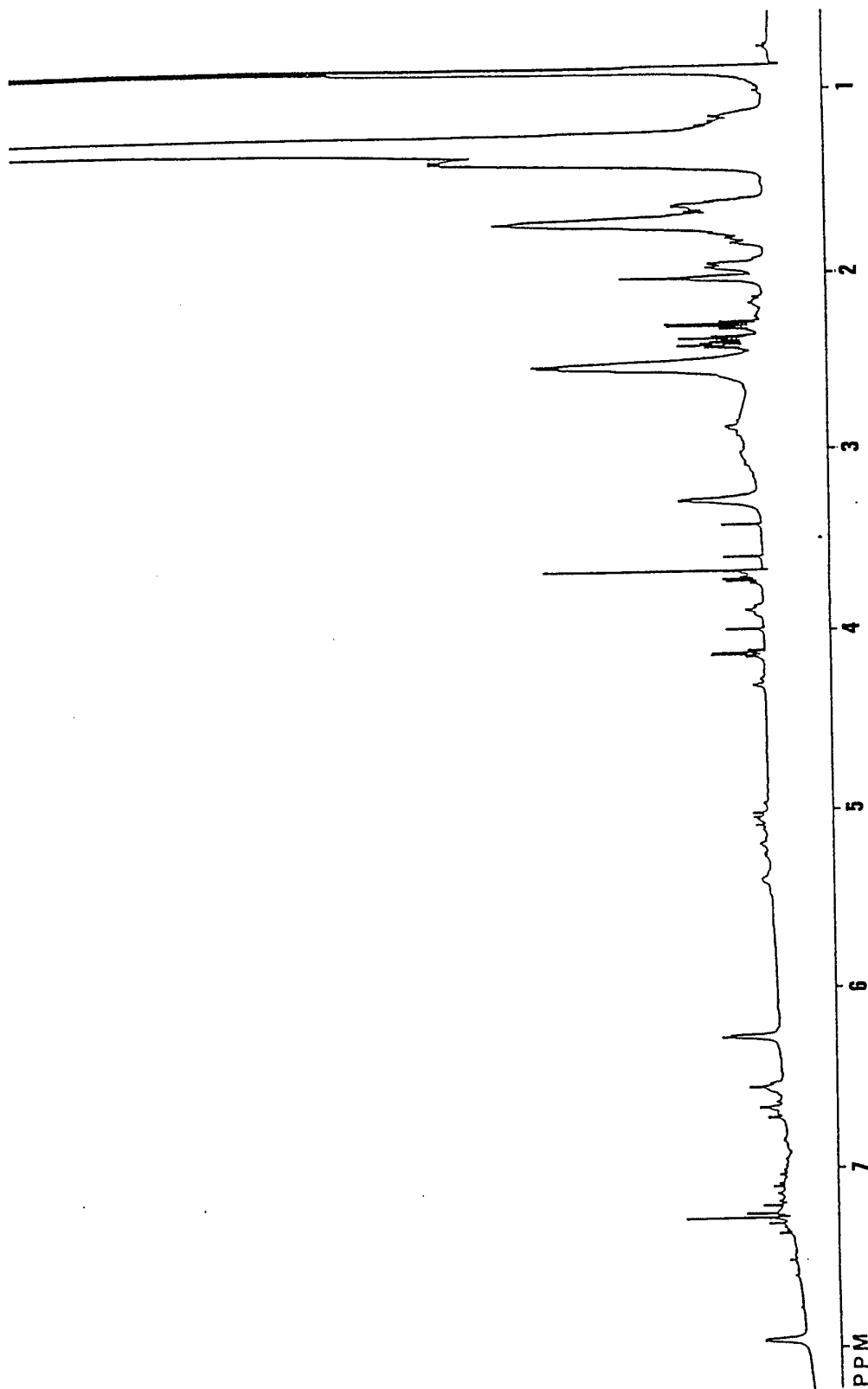


FIGURE N° 12

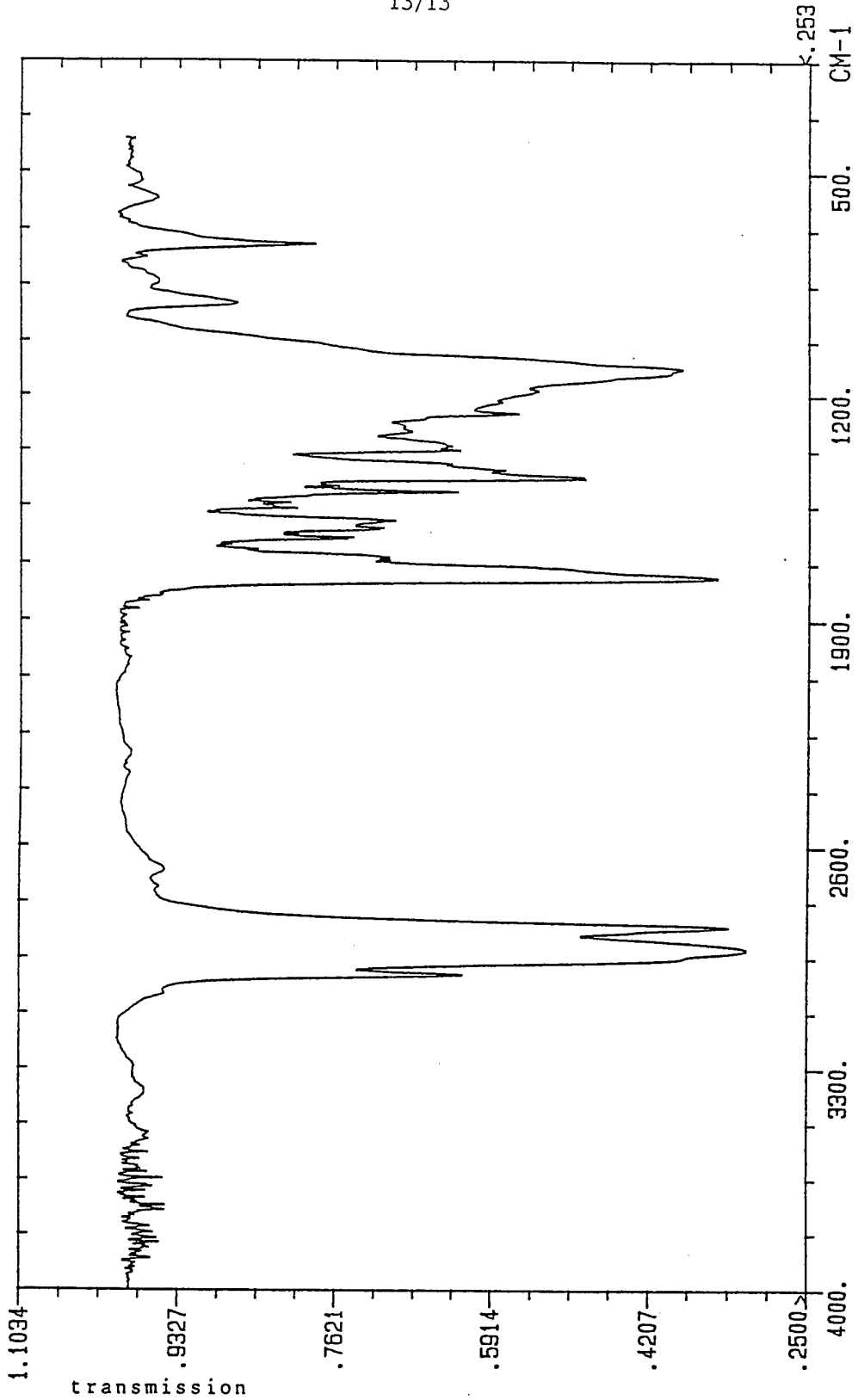


FIGURE N° 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 C09K15/08 C07D311/62 C08H5/00		
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 5 C07D C08H		
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 practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 345 441 (INVERNI DELLA BEFFA) 21 October 1977 see claims 1-3,7,11 ---	1, 19
X	EP,A,0 003 274 (ZYMA SA) 8 August 1979 see page 14, line 23 - page 15, line 5 see page 15, line 32 - page 16, line 20 see claim 32 ---	1
X	EP,A,0 039 844 (ZYMA SA) 18 November 1981 see page 1, line 1 - page 3, line 21 ---	1
A	DE,A,15 18 003 (MERCK AG) 30 January 1969 see the whole document ---	1, 19
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 <p align="center">3 October 1994</p>		Date of mailing of the international search report <p align="center">19.10.94</p>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer <p align="center">Puetz, C</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 8943, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-314140 & JP,A,1 233 277 (MITSUI NORIN KK) 19 September 1989 see abstract ---	1
A	DATABASE WPI Week 9234, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-280098 & JP,A,4 190 774 (KIKKOMAN CORP) 9 July 1992 see abstract ---	1,2,5
A	DATABASE WPI Week 8137, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 81-67122D & JP,A,56 095 182 (NORIINSHO) 1 August 1981 see abstract ---	1
A	DATABASE WPI Week 8949, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-359900 & JP,A,1 268 683 (MITSUI NORIN KK) ---	1
P,A	DATABASE WPI Week 9330, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-239909 & JP,A,5 163 131 (KANEBO) see abstract ---	1,20
P,X	DATABASE WPI Week 9411, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-089260 & JP,A,6 040 883 (SUZUYO) 15 February 1994 see abstract ---	1,20
A	DATABASE WPI Week 8810, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-067041 & JP,A,63 020 321 (HITACHI) 28 January 1988 see abstract ---	1
	-/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 94/00712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 11, 16 March 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 80196x, . 'dimeric procyanidins from juniperus sabina' page 379 ;column R ; see abstract & KHIM. PRIR SOEDIN, vol.3, 1980 page 420 PASHINA ET AL</p>	1,2
A	<p>-----</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 26, 28 June 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 223079r, OTSUKA HIROSHI 'studies on antiinflammatory agents. VI. antiinflammatory constituents of cinnamomum sisboldii meissn.' page 358 ; see abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol.30, no.2, 1982 pages 162 - 172</p> <p>-----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2345441	21-10-77	GB-A- 1575004	17-09-80
		BE-A- 852741	18-07-77
		CH-A- 633289	30-11-82
		CH-A- 635093	15-03-83
		DE-A- 2711927	06-10-77
		JP-A- 52116473	29-09-77
		US-A- 4166861	04-09-79

EP-A-0003274	08-08-79	AT-B- 364836	25-11-81
		AT-B- 364835	25-11-81
		AU-B- 526985	10-02-83
		CA-A- 1171423	24-07-84
		EP-A- 0039844	18-11-81
		JP-A- 54081274	28-06-79
		US-A- 4617296	14-10-86
		US-A- 4255336	10-03-81

EP-A-0039844	18-11-81	AT-B- 364836	25-11-81
		AT-B- 364835	25-11-81
		AU-B- 526985	10-02-83
		CA-A- 1171423	24-07-84
		EP-A, B 0003274	08-08-79
		JP-A- 54081274	28-06-79
		US-A- 4617296	14-10-86
		US-A- 4255336	10-03-81

DE-A-1518003	30-01-69	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.

PCT/FR 94/00712

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 5 C09K15/08 C07D311/62 C08H5/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 5 C07D C08H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR,A,2 345 441 (INVERNI DELLA BEFFA) 21 Octobre 1977 voir revendications 1-3,7,11 ---	1,19
X	EP,A,0 003 274 (ZYMA SA) 8 Août 1979 voir page 14, ligne 23 - page 15, ligne 5 voir page 15, ligne 32 - page 16, ligne 20 voir revendication 32 ---	1
X	EP,A,0 039 844 (ZYMA SA) 18 Novembre 1981 voir page 1, ligne 1 - page 3, ligne 21 ---	1
A	DE,A,15 18 003 (MERCK AG) 30 Janvier 1969 voir le document en entier ---	1,19
	-/--	

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 Octobre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19. 10. 94

 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Puetz, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.
PCT/FR 94/00712

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Week 8943, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-314140 & JP,A,1 233 277 (MITSUI NORIN KK) 19 Septembre 1989 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
A	<p>DATABASE WPI Week 9234, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-280098 & JP,A,4 190 774 (KIKKOMAN CORP) 9 Juillet 1992 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2,5
A	<p>DATABASE WPI Week 8137, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 81-67122D & JP,A,56 095 182 (NORIINSHO) 1 Août 1981 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
A	<p>DATABASE WPI Week 8949, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-359900 & JP,A,1 268 683 (MITSUI NORIN KK)</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
P,A	<p>DATABASE WPI Week 9330, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-239909 & JP,A,5 163 131 (KANEBO) voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,20
P,X	<p>DATABASE WPI Week 9411, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-089260 & JP,A,6 040 883 (SUZUYO) 15 Février 1994 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,20
A	<p>DATABASE WPI Week 8810, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-067041 & JP,A,63 020 321 (HITACHI) 28 Janvier 1988 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
	<p>---</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.
PCT/FR 94/00712

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 11, 16 Mars 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 80196x, 'dimeric procyanidins from juniperus sabina' page 379 ;colonne R ; voir abrégé & KHIM. PRIR SOEDIN, vol.3, 1980 page 420 PASHINA ET AL</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 26, 28 Juin 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 223079r, OTSUKA HIROSHI 'studies on antiinflammatory agents. VI. antiinflammatory constituents of cinnamomum sisboldii meissn.' page 358 ; voir abrégé & YAKUGAKU ZASSHI, vol.30, no.2, 1982 pages 162 - 172</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No.

PCT/FR 94/00712

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2345441	21-10-77	GB-A- 1575004	17-09-80
		BE-A- 852741	18-07-77
		CH-A- 633289	30-11-82
		CH-A- 635093	15-03-83
		DE-A- 2711927	06-10-77
		JP-A- 52116473	29-09-77
		US-A- 4166861	04-09-79

EP-A-0003274	08-08-79	AT-B- 364836	25-11-81
		AT-B- 364835	25-11-81
		AU-B- 526985	10-02-83
		CA-A- 1171423	24-07-84
		EP-A- 0039844	18-11-81
		JP-A- 54081274	28-06-79
		US-A- 4617296	14-10-86
		US-A- 4255336	10-03-81

EP-A-0039844	18-11-81	AT-B- 364836	25-11-81
		AT-B- 364835	25-11-81
		AU-B- 526985	10-02-83
		CA-A- 1171423	24-07-84
		EP-A, B 0003274	08-08-79
		JP-A- 54081274	28-06-79
		US-A- 4617296	14-10-86
		US-A- 4255336	10-03-81

DE-A-1518003	30-01-69	AUCUN	
