



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977601 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200880123503. 0

(72) 发明人 J·瓦考特兰

(22) 申请日 2008. 11. 17

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(30) 优先权数据

利商标事务所 11038

07/08020 2007. 11. 15 FR

代理人 罗菊华

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010. 06. 30

A61K 31/23(2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 17/18(2006. 01)

PCT/IB2008/054818 2008. 11. 17

A23L 1/30(2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A23L 3/3472(2006. 01)

W02009/063440 FR 2009. 05. 22

A61K 8/37(2006. 01)

(71) 申请人 泰奥索公司

地址 法国巴黎

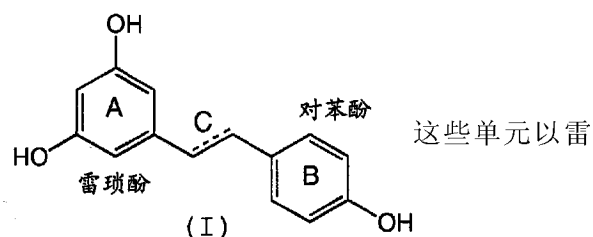
权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 10 页

(54) 发明名称

芪类多酚衍生物的组合物及其用于对抗活生物体的病理学状态和衰老的应用

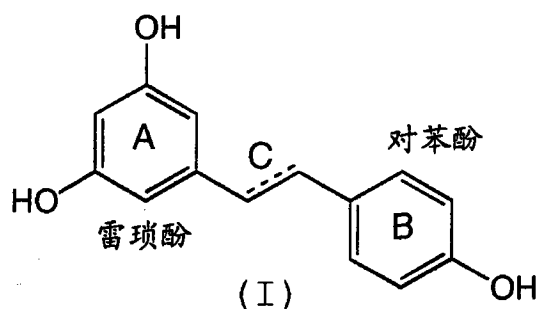
(57) 摘要

本发明的目标在于多酚衍生物的组合物, 其特征在于, 所述多酚包括符合式 (I) 的单元的单体、低聚物或多聚物:



琐酚类型的环(环A)和对苯酚类型的环(环B)的同时存在为特征, 在所述雷琐酚类型的环和所述对苯酚类型的环之间由含碳连接物C相连接, 其中所述衍生物通过每个组成性单体单元的至少一个酚官能团的烷基化而在其亲核能力方面过活化, 并且通过用如此比例的脂肪酸的混合物对所有其他的进行酯化而稳定化, 所述比例反映了主要由 AGI 组成的植物油的比例。所述组合物尤其可以在美容学、营养学和治疗学中应用。

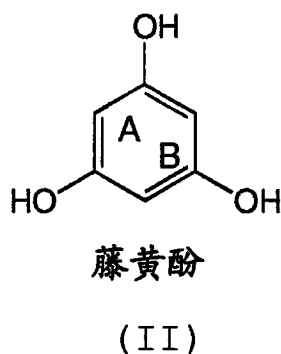
1. 多酚衍生物的组合物,其特征在于,涉及包括符合式(I)的单元的单体、低聚物或多聚物的多酚衍生物:



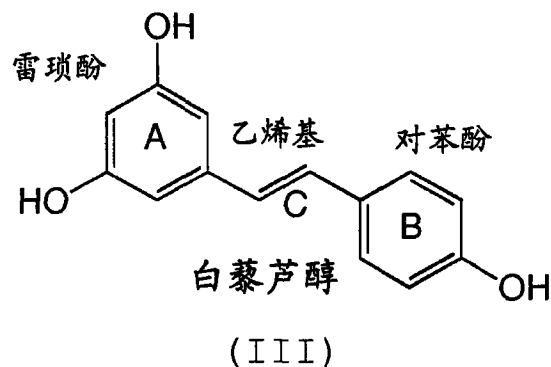
这些单元以雷琐酚类型的环(环A)和对苯酚类型的环(环B)的同时存在为特征,在所述雷琐酚类型的环和所述对苯酚类型的环之间由含碳连接物C相连接,

所述衍生物通过每个单元的至少一个酚官能团的烷基化而在其亲核能力方面过活化,并且通过用主要而言不饱和的脂肪酸(AGI)的混合物对所有其他酚官能团进行酯化而稳定化。

2. 根据权利要求1的组合物,其特征在于,在所述单元中,环A和环B合并在一起并且区段C不存在,如在式(II)的藤黄酚中那样:



3. 根据权利要求1的组合物,其特征在于,在所述单元中,环A和环B是分开的,并且区段C由2个碳组成,所述2个碳是 sp^2 杂化的并形成乙烯基,如在式(III)的白藜芦醇中那样:



或者区段C由 sp^3 杂化的碳组成并作为单体之间的附着点从而形成低聚物和多聚物。

4. 根据权利要求1至3中任一项的组合物,其特征在于,-O-烷基的数目/基元不等于所存在的羟基的平均数目/组成性单元。

5. 根据权利要求 4 的组合物,其特征在于,所存在的羟基的平均数目 / 单元等于 1 或 2。

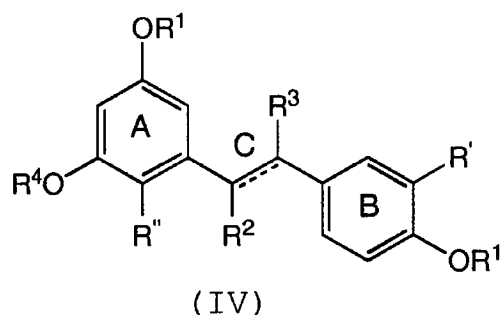
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的组合物,其特征在于,所述烷基为甲基、异丙基或叔丁基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的组合物,其特征在于,所述酯为植物油的脂肪酸酯。

8. 根据权利要求 7 的组合物,其特征在于,这些酯包含酰基 R,所述酰基 R 相应于饱和脂肪酸,例如硬脂酸;单不饱和脂肪酸,例如油酸;和必需的多不饱和脂肪酸,例如亚油酸和亚麻酸。

9. 根据权利要求 7 或 8 的组合物,其特征在于,所述植物油选自橄榄油或葡萄籽油。

10. 根据权利要求 1、2、4 至 9 中任一项的组合物,其特征在于,所述衍生物符合式 (IV) :



其中,

-R¹ 为烷基,或植物油的脂肪酸的酰基,其由权利要求 8 中所定义的 R 来表示,

-R² 为氢,或在另一个单元的 R'' 或 R³ 处进行连接的点,

-R³ 为氢,或在另一个单元的 R'' 或 R⁴ 处进行连接的点,

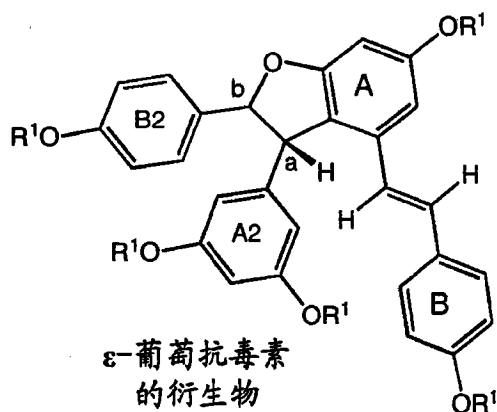
-R⁴ 为烷基,或植物油的脂肪酸的酰基,其由权利要求 8 中所定义的 R 来表示,或在另一个单元的 R³ 处进行连接的点,

-R'' 表示氢,或在另一个单元的 R² 或 R³ 处进行连接的点,

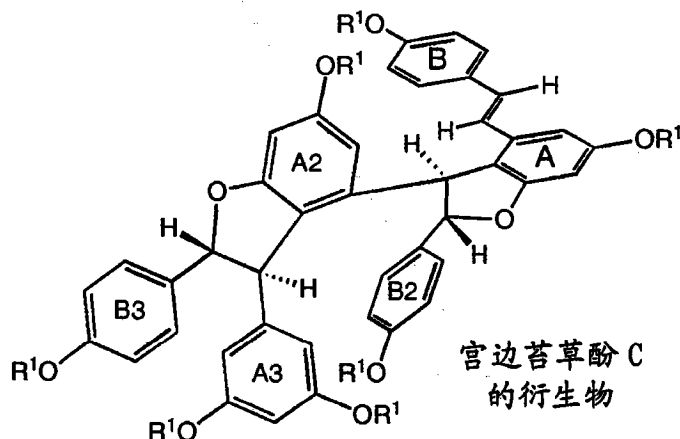
-R' 为氢,或植物油的脂肪酸的 O- 酰基,其由如上所定义的 R 来表示,

以及这些基元的非对映异构体和区域异构体。

11. 根据权利要求 10 的组合物,其特征在于,所述衍生物分别相应于式 V 和式 VI 的二聚体和三聚体:



(V)



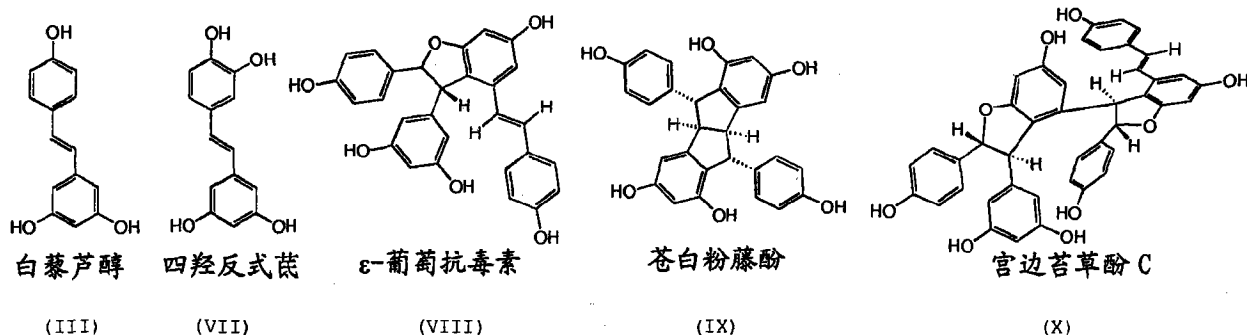
(VI)

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的组合物, 其特征在于, 所述衍生物相应于植物提取物的稳定化且烷基化的衍生物。

13. 根据权利要求 12 的组合物, 其特征在于, 所述植物提取物为葡萄树的提取物。

14. 根据权利要求 13 的组合物, 其特征在于, 从葡萄树的嫩枝和 / 或果柄开始来获得所述葡萄树的提取物。

15. 根据权利要求 14 的组合物, 其特征在于, 涉及葡萄树嫩枝的提取物的衍生物, 这些提取物包含构成藤黄酚的插烯物的多酚衍生物, 尤其是分别相应于下式 III、VII、VIII、IX 和 X 的白藜芦醇、四羟反式芪、 ϵ -葡萄抗毒素、苍白粉藤酚、宫边苔草酚 C :



16. 根据权利要求 12 的组合物, 其特征在于, 所述植物提取物为蓼属植物的提取物。

17. 根据权利要求 12 的组合物, 其特征在于, 所述植物提取物为果实例如桑树果实的提取物。

18. 制备根据权利要求 1 至 17 中任一项的组合物的方法, 其特征在于, 使上面所定义的植物提取物的多酚的组合物进行反应 :

- 在第一步中, 在下述条件下与烷基化试剂进行反应 : 所述条件使得能够用烷基来取代至少 1 个酚 OH 基团的氢 / 每个分子的组成性单体单元, 优选地 1 至 2 个, 和

- 在第二步中, 在下述条件下与酰化试剂, 尤其是酸酐或酰氯进行反应 : 所述条件使得能够用由酰化试剂而释放出的酰基 -COR 的混合物来取代在烷基化后仍为游离的 -OH 基团的氢, 其中 R 如在权利要求 8 中所定义。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其特征在于, 依照包括下列步骤的方法, 从植物油开始来

获得所述酰化试剂：

- 植物油的甘油酯的皂化,随后为酸化,
- 在酰化试剂为酸酐的情况下,通过脱水来进行活化;或者在酰化试剂为酰氯的情况下,通过氯化来进行活化。

20. 美容组合物,其特征在于,所述美容组合物包含对于对抗皮肤衰老而言有效的量的一种或多种根据权利要求 1 至 19 中任一项的多酚衍生物的组合,以及与之相联合的适合于外用的惰性载体。

21. 根据权利要求 20 的组合物,其特征在于,所述组合物呈现为适合于通过局部途径进行施用的形式,例如霜剂、软膏剂、乳剂、凝胶剂、脂质体、洗剂。

22. 根据权利要求 20 或 21 的组合物,其特征在于,所述组合物包含 0.5 至 5%,优选地 2 至 3%的活性产物。

23. 根据权利要求 1 至 16 中任一项的组合物在营养学中的应用。

24. 根据权利要求 23 的应用,其特征在于,将所述组合物添加到饮料例如果汁、滋补饮料中,添加到乳制品及衍生品例如奶油中,以液体的形式,或者采用颗粒或类似形式,凝胶形式,或以糊状物的形式,例如掺入到糖果类例如果果软糖、邦邦糖、口香糖中。

25. 根据权利要求 1 至 16 中任一项的组合物,其用作药物。

26. 药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项的组合物,以及与之相联合的药学上可接受的载体。

27. 根据权利要求 25 或 26 的组合物,其特征在于,所述组合物呈现为适合于通过口服、局部或肠胃外途径进行施用的形式。

28. 根据权利要求 27 的组合物,其特征在于,所述组合物呈现为用于通过口服途径进行施用的形式,例如溶液、糖浆剂、片剂、明胶胶囊。

29. 根据权利要求 27 的组合物,其特征在于,所述组合物呈现为用于通过局部途径进行施用的形式,例如霜剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂或贴剂。

30. 根据权利要求 27 的组合物,其特征在于,所述组合物呈现为用于通过肠胃外途径进行施用的形式,例如无菌的或可灭菌的注射用溶液。

芪类多酚衍生物的组合物及其用于对抗活生物体的病理学状态和衰老的应用

[0001] 本发明的目标在于芪类多酚衍生物的组合物,其用于预防和对抗组织和活生物体的大多数病理学状态和衰老。本发明还涉及制备这些组合物的方法以及其应用,尤其是在美容学、营养学和治疗学领域中的应用。

[0002] 自超过半个世纪以来,就已形成了这样的假说,根据该假说,人生物体的衰老是由于自由基类别或氧化化学反应性对组织造成的多重损害的积累而引起的。

[0003] 50 年代中期,在对橡胶进行大量的工作之后,化学家 Harman 观察到,阻止自由基形成是对抗橡胶降解和开裂的最可靠的手段。通过类比,他因而提出,在人中组织的衰老(例如,皮肤上出现皱纹)可能是由于高度活性的化学类别(尤其是自由基)在细胞内的“异常”形成,以及它们所引发的系列反应而引起的。

[0004] 活性氧类别(ROS)是在线粒体水平上通过电子向氧的不受控“转移”而形成的(ROS:超氧化物阴离子、过氧化物、过氧亚硝酸根、自由基等)。

[0005] 然后,这些 ROS,依据其水溶性/脂溶性,传播至其他细胞区室或细胞质,在那里它们产生相当大的损害。

[0006] 在这样的背景下,在最近数十年间,基于它们打断链式氧化反应(即阻止氧化应激)的能力,进行了用于对抗衰老的活性物质的研究。事实上,任何能够与 ROS 相互作用的物质将能够减少 ROS 的有害效应,并在最长的时期内将会对健康具有积极的影响,并且由于同样的原因,将会延缓衰老,例如主要病理学状态的发展。这样的物质为自由基清除剂(能够每次递送单个电子),和/或抗氧化剂(同时转移两个电子),例如维生素(E和C)和多酚。

[0007] 然而,引起生物体衰老或伴随主要病理学状态的损害并不仅可能是由于电子流(归因于线粒体代谢和细胞内 ROS 的“泄漏”)的不良控制而造成的结果,而是还可能涉及其他来源的潜在有害效应,这牵涉“美拉德(Maillard)反应”和羰基应激(stress carbonylé)。

[0008] 在羰基应激中,葡萄糖的羰基官能团(醛)对于蛋白质的亲核残基(胺、巯基等)发挥其亲电子特性:这是羰基应激的起始点,其通过传播者(propagateur)的形成而放大。

[0009] 所产生的化学类别或糖化产物被认为是最终产物:这些是 AGE(高级糖化终产物(Advanced Glycated End-Product)),其中葡萄糖或其片段以不可逆的方式连接至氨基酸残基。

[0010] 同时,所发生的美拉德反应增强糖及其衍生物的还原能力。所形成的二羰基化合物获得了比其前体强得多的氧化性,并且容易地将其电子转移至氧,举例而言。从最初形成的超氧化物阴离子开始,产生了与在细胞内应激的情况下相同的一系列 ROS。因此,羰基应激同时也是第二种类型的氧化应激。

[0011] 与前面对于线粒体来源的 ROS 所提及的机制不同,该新的氧化应激在细胞外部,在细胞外基质内发生。因此,它涉及该基质的蛋白质的氨基酸或残基,尤其是胶原纤维和弹性蛋白纤维。该氧化应激(其由于酶保护系统不像位于细胞中的那些一样有效而是特别重

要的) 导致烷基化现象的增加, 所述烷基化现象加至源于羰基应激的糖化和糖氧化产物。

[0012] 因此, 在衰老的发展和伴随主要病理学状态的组织改变的建立中, 羰基应激 (同时也是细胞外氧化应激) 至少与细胞内氧化应激同样重要。

[0013] 因此, 发明人所进行的关于导致组织衰老的现象的研究导致他们更广泛地考虑负责此类衰老的生物化学机制, 并得出新构思, 所述新构思使得能够确定用于更有效地对抗衰老的具有补充作用的新型生物学靶标。

[0014] 因此, 他们的研究导致对具有抗氧化和自由基清除特性的多酚 (例如, 构成植物提取物的那些) 的结构进行修饰, 以便赋予它们更大的同样也清除羰基应激物 (stresseur carbonylé) 的能力。

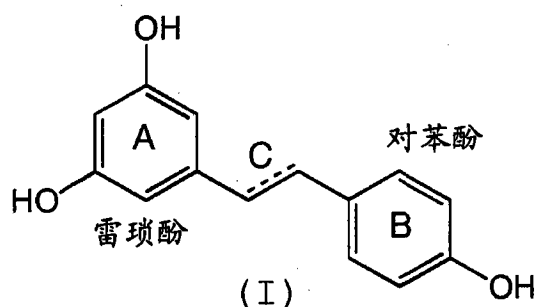
[0015] 因此, 本发明的目标在于提供多酚衍生物 (其构成过活化的多酚) 的组合物, 所述过活化的多酚既能够非常有效地作用于更大数目的生物学靶标 (氧化应激和羰基应激), 同时也是稳定化的。

[0016] 本发明的目标还在于提供使得能够从植物提取物的多酚开始来获得此类多酚衍生物的方法。

[0017] 根据另外一个方面, 本发明旨在在美容学、营养学和治疗学中利用这些藤黄酚类型的多酚组合物的特性。

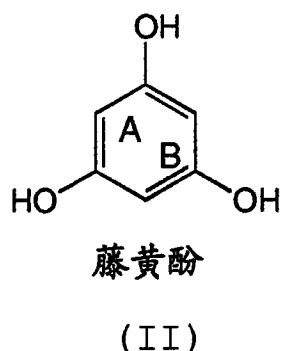
[0018] 本发明的多酚衍生物的组合物的特征在于, 所述多酚包括符合式 (I) 的单元的单体、低聚物或多聚物:

[0019]



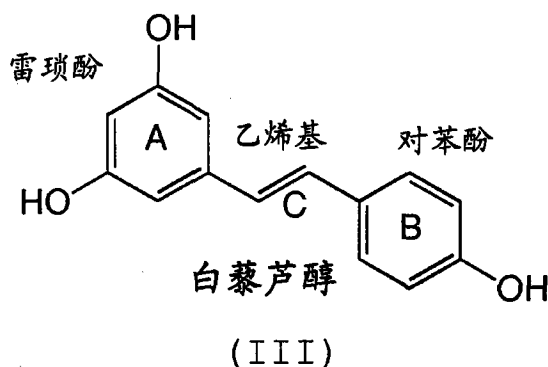
[0020] 这些单元以雷琐酚类型的环 (环 A) 和对苯酚类型的环 (环 B) 的同时存在为特征, 在所述雷琐酚类型的环和所述对苯酚类型的环之间由含碳连接物例如 C 相连接。在最简单的情况下, 环 A 和环 B 这两个环合并在一起并且区段 C 不存在, 这相应于式 (I) 的藤黄酚的情况:

[0021]



[0022] 最经常地,这些单元的环 A 和环 B 是分开的,并且区段 C 由 2 个碳组成,所述 2 个碳是 sp² 杂化的并形成乙烯基;这正是式 (III) 的白藜芦醇的情况:

[0023]



[0024] 区段 C 也可以由 sp³ 杂化的碳组成,并且尤其作为单体之间的附着点从而形成多聚物。

[0025] 所述衍生物通过每个单元的至少一个酚官能团的烷基化而在其亲核能力方面过活化,并且通过用主要而言不饱和的脂肪酸 (AGI) 的混合物对所有其他保持游离的进行酯化而稳定化。

[0026] 一般地,本发明组合物的衍生物的特定取代导致其活性的调节,并且使得它们能够同时且特异地抑制上面提及的在重要病理学状态和衰老中所牵涉的主要机制。

[0027] 有利地, -O- 烷基的数目 / 分子不等于所存在的羟基的平均数目 / 分子,并且优选地,其为 1 或 2。

[0028] 更特别地,所述烷基为具有给电子效应的基团:甲基、异丙基或叔丁基,以最大限度地增强所述芳香族环的亲核性,并因此增强它们清除羰基应激物的能力。

[0029] 有效的稳定化通过在保持游离的酚官能团和来自植物油 (其具有主要而言不饱和的脂肪酸 (acide gras majoritairement insaturé, AGI)) 的脂肪酸之间形成 AGI 酯来获得。因其对于健康的有利影响而选择这些油。因而,有利地,所获得的活性物质包含与其所源自的油相同的不饱和脂肪酸的比例。

[0030] 优选地,所述酯包含来自橄榄 (Olea europea) 油或葡萄 (Vitisvinifera) 籽油的脂肪酸的酰基 R 的混合物。

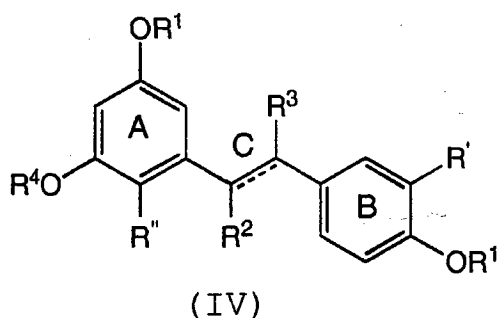
[0031] 更特别地,其为饱和脂肪酸 (AGS = 硬脂酸; 7-8%)、单不饱和脂肪酸 (AGMI = 油酸; 55-75%) 和必需的多不饱和脂肪酸 (AGPI; 15-18%) 的基团 R,所述必需的多不饱和脂肪酸为 ω -6 和 ω -3 系列的二不饱和脂肪酸 (亚油酸) 和三不饱和脂肪酸 (亚麻酸),它们以与根据来自流行病学的数据对健康发挥最大益处的油的那些相同的比例存在于本发明的衍生物中。

[0032] 此外,该稳定化使得能够保护过活化的芪类多酚免于某些过早的破坏 (在空气中或在光下的氧化),并同时给予其亲脂特性以便增加它们被吸收的机会。

[0033] 然而,有利地,该稳定化是暂时的,并且当所述衍生物处于发挥作用的情形下时该稳定化不再有效,以便使它们恢复全部的其抗氧化能力。因此,所述稳定化应当是通过稳定化基团因而所暴露于的生物学系统的简单作用而可逆的,所述生物学系统尤其是酶例如脂肪酶、酯酶或蛋白酶。

[0034] 更特别地,本发明旨在组合物,其特征在于,所述衍生物符合式 (IV) :

[0035]



[0036] 其中,

[0037] $-R^1$ 为烷基,或植物油的脂肪酸的酰基,其由如上所定义的 R 来表示,

[0038] $-R^2$ 为氢,或在另一个单元的 R'' 或 R^2 处进行连接的点,

[0039] $-R^3$ 为氢,或在另一个单元的 R'' 或 R^4 处进行连接的点,

[0040] $-R^4$ 为烷基,或植物油的脂肪酸的酰基,其由如上所定义的 R 来表示,或在另一个单元的 R^3 处进行连接的点,

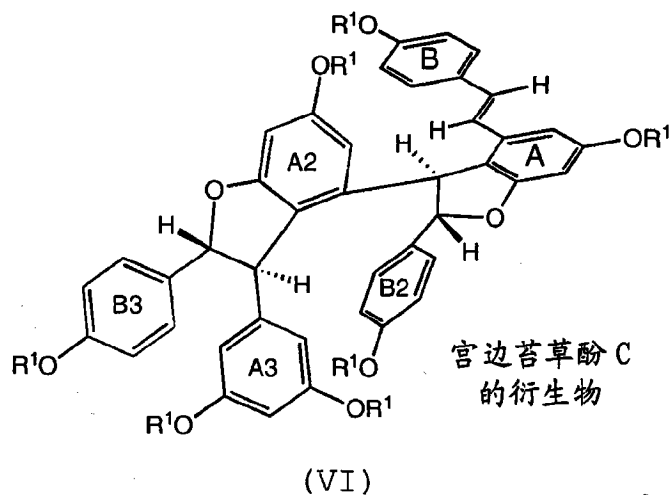
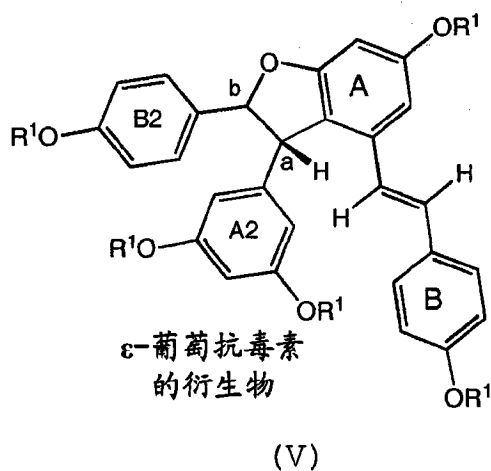
[0041] $-R''$ 表示氢,或在另一个单元的 R^2 或 R^3 处进行连接的点,

[0042] $-R'$ 为氢,或植物油的脂肪酸的 O- 酰基,其由如上所定义的 R 来表示,

[0043] 以及这些基元的非对映异构体和区域异构体。

[0044] 作为例子,可以给出二聚体 (ϵ -葡萄抗毒素) 和三聚体 (宫边苔草酚 C), 其具有式 (V) 和式 (VI) :

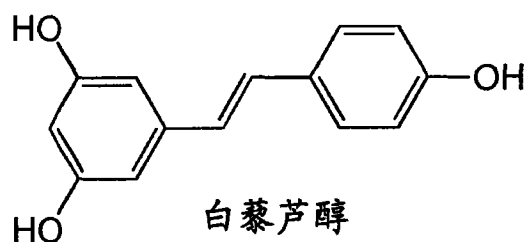
[0045]



[0046] 根据本发明的一个优选的布置,上面所定义的衍生物相应于植物提取物的烷基化的并随后稳定化的衍生物。因此,它们具有以混合物存在于这些植物提取物中的多酚的结构。

[0047] 因此,所述植物提取物基本上由白藜芦醇的衍生物组成,所述白藜芦醇符合式 (III) :

[0048]



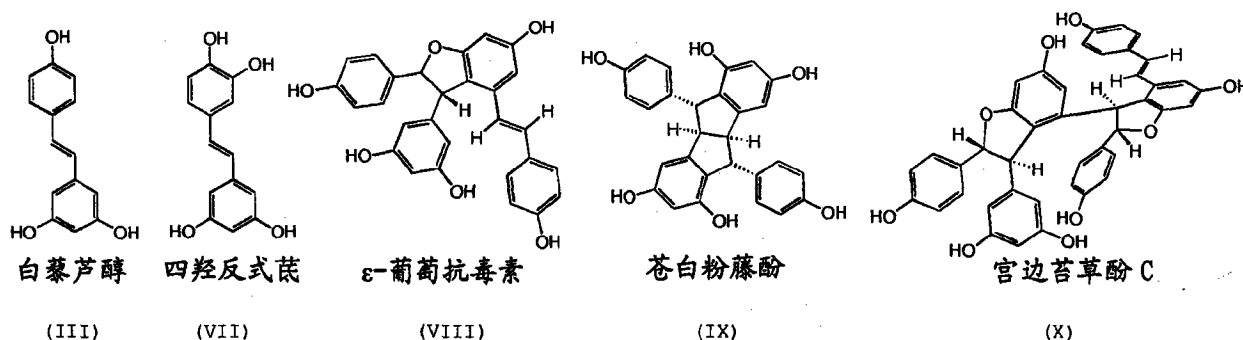
(III)

[0049] 在该类别的第一组中,更特别地涉及葡萄树的提取物。

[0050] 十分特别地,本发明旨在葡萄树嫩枝和 / 或果柄的提取物的衍生物。

[0051] 因此,本发明旨在葡萄树嫩枝提取物的多酚衍生物的组合物,这些提取物包含大量的多酚衍生物,所述多酚衍生物,如上文所示,构成藤黄酚的插烯等价物。尤其涉及下述式 III、VII、VIII、IX 和 X 的多酚,其分别相应于白藜芦醇、四羟反式芪、 ϵ -葡萄抗毒素、苍白粉藤酚 (pallidol)、宫边苔草酚 (miyabénol) C:

[0052]



[0053] 在所述第一类别的第二组中,涉及蓼属 (Polygonum) 植物 (虎杖 (Polygonum cuspidatum)) 的提取物的衍生物。

[0054] 在第三组中,涉及果实例如桑树 (桑属物种 (Morus sp)) 果实的提取物的衍生物。

[0055] 有利地,根据包括使上面所定义的植物提取物的多酚的组合物进行反应的方法,来获得本发明的多酚衍生物的组合物,

[0056] - 在第一步中,在下述条件下与烷基化试剂进行反应:所述条件使得能够用烷基来取代至少 1 个酚 OH 基团的氢 / 分子,优选地 1 至 2 个,和

[0057] - 在第二步中,在下述条件下与酰化试剂,尤其是酸酐或酰氯进行反应:所述条件使得能够用由酰化试剂而释放出的酰基 -COR 的混合物来取代在烷基化后仍为游离的 -OH 基团的氢,其中 R 如上所定义。

[0058] 烷基化反应采用商购可得的试剂,例如卤化物 (碘化物、溴化物等),或硫酸酯,按 1.5 个化学当量。在无机碱 (碳酸钾等) 存在下,将所述试剂缓慢地添加到多酚提取物在非质子溶剂 (例如,无水丙酮) 中所形成的溶液之中,其在搅拌和惰性气氛 (理想地,氮气、氩气) 下进行回流。

[0059] 在冷却后,通过添加稀酸 (例如,盐酸) 直至获得酸性 pH 来终止烷基化反应。使搅拌继续进行额外的大约 45 分钟。将反应介质在真空下进行浓缩 (蒸发溶剂)。水相用等体积的不混溶溶剂 (乙酸乙酯、二氯甲烷等) 进行萃取,所述不混溶溶剂本身用两个等价体

积的蒸馏水进行洗涤（直至中性）。将该有机相通过无水硫酸钠进行干燥，然后过滤并在减压下蒸发，从而留下经烷基化的多酚的残留物。

[0060] 依照包括下列步骤的方法，从植物油开始来制备酰化试剂：

[0061] - 植物油的甘油酯的皂化，随后为酸化，

[0062] - 在酰化试剂为酸酐的情况下，通过脱水来进行活化；或者在酰化试剂为酰氯的情况下，通过氯化来进行活化，但是也可以使用赋予同样的活化效应的其他衍生物（根据情况，酯交换、酶促酰化）。

[0063] 在至少化学计算量的碱性试剂例如氢氧化钾存在下，在水相中进行皂化反应，优选地在回流温度下。因而，通过添加无机酸来将溶液带至酸性 pH，随后用有机溶剂进行萃取，以便分离在反应期间所形成的游离酸的混合物。

[0064] 在能够与水形成共沸物的溶剂存在下，在回流下进行脱水反应，以便使得能够随着其形成而将其除去。例如使用甲苯，并且通过 DeanStark 型系统来捕获水。

[0065] 在能够溶解游离脂肪酸的溶剂存在下进行氯化反应。氯化反应通过路易斯碱来进行催化，并且在接近 0°C 的受控温度下通过缓慢添加氯化试剂来实施。当完成添加时，在环境温度下继续搅拌，然后通过真空下蒸发来使反应介质浓缩，并通过蒸馏来纯化氯化物。

[0066] 有利地：

[0067] - 使用例如二氯甲烷或氯仿作为用于氯化的溶剂，只要其未用醇进行稳定化，

[0068] - 氯化试剂例如亚硫酸二氯或草酰氯，

[0069] - 催化剂可以为二甲基甲酰胺，

[0070] - 酰氯的纯化通过在“球状蒸馏器 (fouràboules)” (Kugelrohr) 中于高真空下蒸馏来进行。

[0071] 最通常地，在这样的溶剂存在下进行酰化反应，所述溶剂允许使由上述烷基化反应而产生的经烷基化的多酚化合物增溶，即使是部分地增溶。

[0072] 根据待溶解的经烷基化的化合物，合适的溶剂选自卤化的衍生物例如二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷，或者含氮的衍生物例如吡啶，或者己烷。

[0073] 将处于在所选反应溶剂中所形成的溶液之中的并且有利地添加有碱性催化试剂（例如，三乙胺或吡啶）的经烷基化的多酚衍生物置于搅拌和惰性气氛（氩气、氮气）下。

[0074] 使用两个当量的上面所制备的脂肪酸的酸酐或氯化物作为酰化试剂。向在反应溶剂中所形成的溶液之中，逐滴添加酰化试剂，如果反应溶剂不是仅为吡啶的话。在吡啶既是溶剂也是碱性催化剂的情况下，进行“反向”添加。这涉及将多酚衍生物的溶液逐滴添加到预先形成的酰基吡啶鎓中。

[0075] 可以适用的备选方案是，在剧烈搅拌下，向经烷基化的多酚衍生物和酰化试剂的有机溶液 (CHCl_3 , CH_2Cl_2) 中添加碱性的水相 (Na_3PO_4 , K_3PO_4)，从而产生 Schotten-Baumann 条件。

[0076] 无论采用何种程序，所述反应优选地在环境温度下，以大约 7 至 8 小时的持续时间来进行。

[0077] 如此形成的经酯化的衍生物通过下列过程来进行纯化：添加微酸化 (HCl ，对于酸性 pH 而言足量) 的水，然后用蒸馏水洗涤有机相数次。在通过硫酸钠进行干燥后，将溶液进行过滤，然后蒸发至干，从而给出经烷基化和稳定化的类黄酮活性物质。

[0078] 能够同时捕获 ROS (无论其来源是细胞内的还是细胞外的) 和二羰基化合物的本发明的双效能活性物质 (抗糖化和抗-AGEs), 作为针对皮肤衰老的迄今最全面和最有效的对抗手段十分令人感兴趣。

[0079] 因此, 本发明的组合物特别适合于制备美容制剂。

[0080] 在这些制剂中, 将所述组合物与适合于外用的载体相联合。有利地, 其脂溶性特性有助于其掺入到在美容学中通常使用的盖仑氏形式之中。

[0081] 因此, 本发明旨在美容组合物, 其特征在于, 所述美容组合物包含对于对抗皮肤衰老而言有效的量的一种或多种如上所定义的芪类多酚衍生物的组合物, 以及与之相联合的适合于外用的惰性载体。

[0082] 这些组合物呈现为适合于通过局部途径进行施用的形式, 例如霜剂、软膏剂、乳剂、凝胶剂、脂质体、洗剂。

[0083] 它们包含 0.5 至 5%, 优选地 2 至 3% 的活性产物。

[0084] 本发明还涉及用于预防皮肤衰老的方法, 其特征在于, 在皮肤上应用一种或多种如上所定义的美容组合物或者摄取一种或多种如上所定义的美容组合物。

[0085] 根据十分令人感兴趣的另一个方面, 本发明的组合物可在营养学中使用。尤其是由于其抗自由基和清除羰基化合物的特性, 它们确保了食品的更好保存。此外, 一般地, 它们提供了维生素因子。因此, 有利地, 将它们添加到饮料例如果汁、滋补饮料中, 添加到乳制品及衍生品例如奶油中。

[0086] 它们还可以如此进行使用, 如以液体的形式, 或者采用颗粒或类似形式, 凝胶形式, 或以糊状物的形式, 例如掺入到糖果类 (confiseries) 例如水果软糖 (**pâtes de fruits**)、邦邦糖 (bonbons)、口香糖中。

[0087] 有利地, 还利用本发明的组合物的特性以用于用作药物。

[0088] 因此, 本发明旨在药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种如上所定义的组合物, 以及与之相联合的药理学上可接受的载体。

[0089] 有利地, 这些组合物呈现为适合于尤其通过口服、局部或肠胃外途径进行施用的形式。

[0090] 因此, 对于通过口服途径进行施用, 所述组合物更特别地呈现为片剂、明胶胶囊 (gélule)、溶液或糖浆剂的形式。

[0091] 对于通过局部途径进行施用, 所述组合物呈现为霜剂、软膏剂、凝胶剂、贴剂或洗剂的形式。

[0092] 对于通过肠胃外途径进行施用, 所述组合物呈现为无菌的或可灭菌的注射用溶液的形式。

[0093] 作为举例说明, 在下面的实施例中给出了本发明的其他特征和优点, 其中参考了图 1 至 11, 它们分别表示:

[0094] - 图 1: 通过甲基碘单烷基化的 (甲基化的) 白藜芦醇的以 ATR 模式的 FT-IR 谱;

[0095] - 图 2: 通过甲基碘单烷基化的 (甲基化的) 白藜芦醇的 ^1H - ^{13}C HMBC2D NMR 谱 (500MHz);

[0096] - 图 3: 通过 DMS 单烷基化的 (甲基化的) 白藜芦醇的 FT-IR 谱;

[0097] - 图 4: 通过甲基碘单烷基化的 (甲基化的) 白藜芦醇的 ^1H - ^{13}C HMBC2D NMR 谱

(500MHz) ;

[0098] - 图 5 :由“初榨”橄榄油的皂化而获得的脂肪酸的以 ATR 模式的 FT-IR 谱 ;

[0099] - 图 6 :由橄榄脂肪酸的氯化物制备的甲酯的气相色谱图,其通过质谱法 (GC-DSQ2) 来检测 ;

[0100] - 图 7 :橄榄脂肪酸的氯化物的 FT-IR 谱 (以 ATR 模式) ;

[0101] - 图 8 :橄榄脂肪酸的氯化物的在 500MHz 处的质子 NMR 谱 (CDCl_3) ;

[0102] - 图 9 :烷基化的并通过橄榄油脂肪酸稳定化的葡萄树嫩枝芪类多酚的 FT-IR 谱 ;

[0103] - 图 10 :烷基化的并通过橄榄油脂肪酸稳定化的葡萄树嫩枝芪类多酚的 ^1H - ^{13}C HMBC 2D NMR 谱 (500MHz, CDCl_3)。

[0104] 实施例 1 :藤黄酚的 0- 烷基化

[0105] 在上面置有冷却器的双颈烧瓶 (bicol) 中,将 1.560g 藤黄酚 (12.3mmol) 溶解在 20mL 无水丙酮中。在搅拌下和在氩气气氛中,在 1.685g (12.3mmol, 2 个化学当量) 的碳酸钾 (K_2CO_3) 存在下,添加 766 微升的甲基碘 ($= 1.746\text{g}$; $d = 2.28\text{g/mL}$, 于 25°C), 即 $12.3\text{mmol} = 1$ 摩尔当量,相对于白藜芦醇而言。将反应回流 3 小时。

[0106] 将反应介质在 4 号玻璃料上进行过滤以除去 K_2CO_3 , 并且在真空下蒸发掉丙酮。将残留物接纳在 15mL 乙酸乙酯中。有机相用 2 次 15mL 蒸馏水进行洗涤,通过硫酸钠进行干燥,过滤,并蒸发至干,从而留下 1357mg 的残留物,该残留物基于其光谱常数而被鉴定为 5- 甲氧基雷琐酚 (粗产率 = 89%, 分子量 = 124) : ^1H NMR, 丙酮- d_6 , 500MHz, δ ppm : 5.95 (1H, d) ; 5.90 (2H, d) ; 3.65 (3H, s, CH_3)。 ^{13}C NMR, 丙酮- d_6 , 125MHz, δ ppm : 167.2 (s) ; 164.22 (2s) ; 100.61 (d) ; 98.26 (2d) ; 59.6 (四重峰)。

[0107] 实施例 2 :白藜芦醇的 0- 烷基化

[0108] 在上面置有冷却器的双颈烧瓶中,将 450mg 白藜芦醇 (1.97mmol) 溶解在 10mL 无水丙酮中。在搅拌下和在氩气气氛中,在 270mg (1.97mmol, 2 个化学当量) 的碳酸钾 (K_2CO_3) 存在下,添加 123 微升的甲基碘 ($= 280\text{mg}$; $d = 2.28\text{g/mL}$, 于 25°C), 即 $1.97\text{mmol} = 1$ 摩尔当量,相对于白藜芦醇而言。将反应回流 3 小时。

[0109] 将反应介质在 4 号玻璃料上进行过滤以除去 K_2CO_3 , 并且在真空下蒸发掉丙酮。将残留物接纳在 15mL 乙酸乙酯中。有机相用 2 次 15mL 蒸馏水进行洗涤,通过硫酸钠进行干燥,过滤,并蒸发至干,从而留下 548mg 的残留物 (粗产率 = 91.6%, 基于单甲基化的白藜芦醇而言,分子量 = 304)。

[0110] 该 0- 甲基化的白藜芦醇的提取物的 FT-IR 光谱学研究使得能够确立植物芪类多酚提取物的所有这些甲基化衍生物 (其中包括最复杂的那些) 的共同特征,它们在该光谱 (图 1) 中用箭头标出 :在 2838 (CH) 以及 1251、1143 和 1058cm^{-1} (醚) 处的谱带。

[0111] 该单烷基化的白藜芦醇的混合物在 NMR 中以白藜芦醇的携带氧的芳香族碳 ($\delta = 160\text{ppm}$) 和甲基醚的质子 ($\delta = 3.8\text{ppm}$) 之间的相关性 (其为烷基化的指示) 为特征。HMBC 2D NMR 谱 (图 2) 显示了携带氧的芳香族碳 (从 155 至 162ppm) 和甲基醚的质子 (其在以 3.8ppm 为中心的频率处进行共振) 之间的相关性。

[0112] 实施例 3 :芪类多酚的 0- 烷基化步骤

[0113] 对于 10.08g (44mmol) 根据专利 FR 2766176 的方法获得的芪类多酚提取物进行操作,将其溶解在 50mL 丙酮中。在搅拌下和在氩气气氛中,添加 12.25g 活化的 K_2CO_3 (88mmol

= 4 个化学当量), 随后添加 3.15mL (33mmol, 1.5 个化学当量) 烷基化试剂, 其在本文中为硫酸二甲酯 (DMS)。

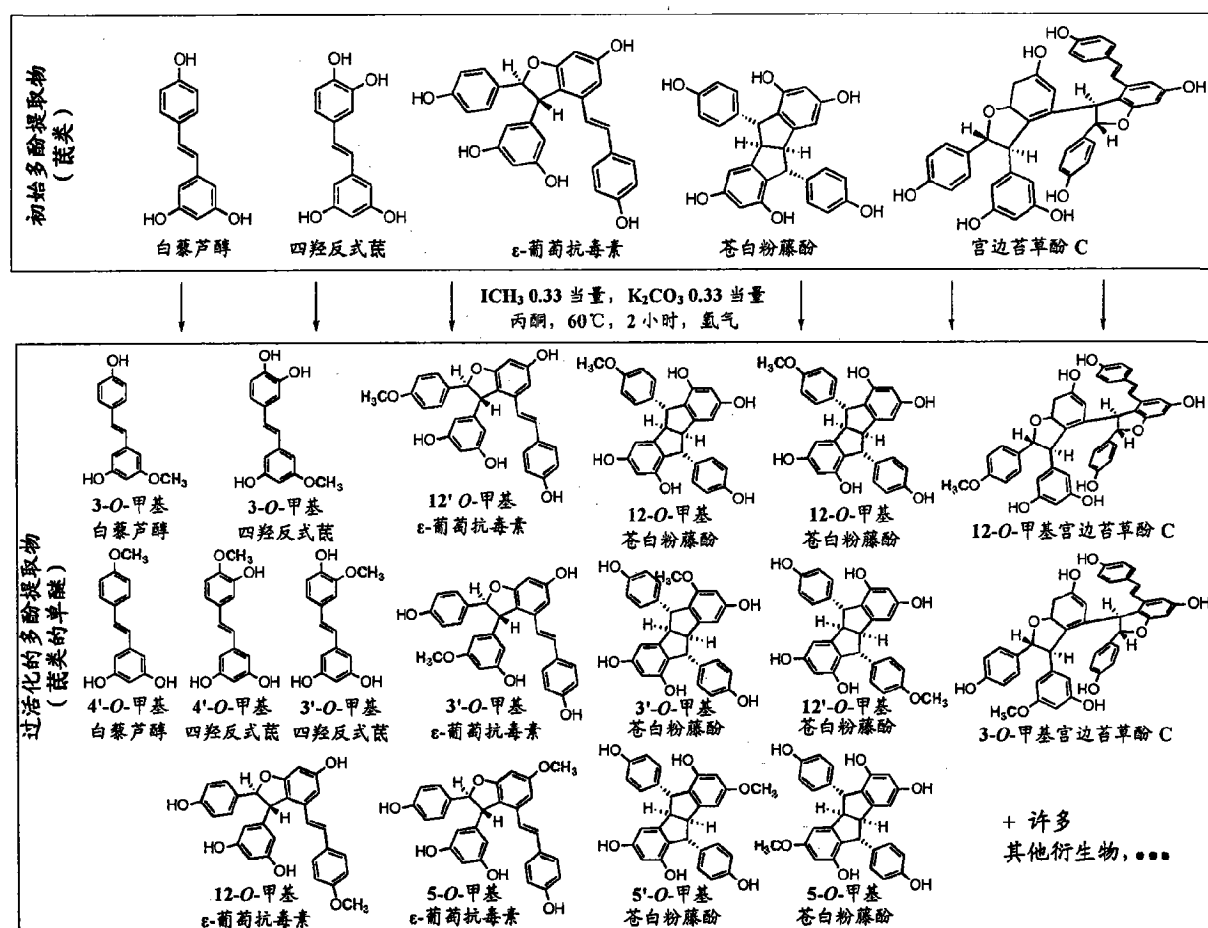
[0114] 通过考虑 3 个羟基残基 / 白藜芦醇单元的“平均值”来进行化学当量的计算。因此, 认为每份 228g 提取物相应于“1mol 白藜芦醇”, 并具有 3 个酚官能团, 其中仅一个将被转化成烷基醚。因此, 当考虑分子量为 228 时, 烷基化试剂的化学当量等于所使用的白藜芦醇提取物的摩尔数的三分之一。

[0115] 将所获得的澄清溶液回流 7 小时, 并将反应冷却。在添加稀盐酸溶液直至获得酸性 pH 后 (220mL), 使搅拌继续进行额外的 45 分钟。将反应介质在真空下进行浓缩 (蒸发掉丙酮)。将残留的水相用等体积的乙酸乙酯进行萃取, 所述乙酸乙酯用两次 200mL 蒸馏水进行洗涤 (直至洗涤水达到中性)。然后, 将该有机相通过无水硫酸钠进行干燥, 过滤, 并在减压下蒸发, 从而留下经烷基化的芪类多酚的残留物 (9.923g; 粗产率 = 93.2%, 平均分子量 = 242)。

[0116] 在初始提取物的每个分子经历单个甲基化 / 芪类单元 (“白藜芦醇”) 的优选情况下, 获得各种可能的区域异构体和立体异构体的混合物, 例如下面所描绘的单体和二聚体。

[0117] 针对羰基应激的经活化的芪类多酚的实例

[0118]



[0119] 然而, 一般地, 所述分子中的每一种分子的各个酚官能团以不同的动力学进行反应。例如, 对于白藜芦醇, 各种位置异构体之间的比例如下:

[0120]

白藜芦醇	6%
3-O- 甲基 - 白藜芦醇	8%
4' -O- 甲基 - 白藜芦醇	13%
3,4' - 二 -O- 甲基 - 白藜芦醇和 3,5- 二 -O- 甲基 - 白藜芦醇	23%
3,4' ,5- 三 -O- 甲基 - 白藜芦醇	13%

[0121] 由此导致过活化的芪类活性物质（其由上面所描绘的单甲基化衍生物构成）的极大的多样化，但是，它们在较小程度上伴随有可能的二甲基化和三甲基化的异构体。

[0122] 关于前述的实例，这些芪类化合物的烷基化的（甲基化的）结构由它们的各种谱的分析来进行推断。

[0123] -酚甲基醚的存在表现在 IR（图 3）中，尤其是通过对于甲基的 C-H（伸长）而言特征性的在 2974 和 2836cm^{-1} 之间的吸收谱带以及对于醚官能团（C-O）而言特征性的在 1040 和 1235cm^{-1} 之间的吸收谱带的出现而表现出来。

[0124] -HMBC 2D NMR 谱（图 4）显示了携带氧的芳香族碳（从 155 至 160ppm ）和甲基醚的质子（其在以 3.8ppm 为中心的频率处进行共振）之间的相关性。

[0125] 实施例 4：酰化试剂的制备

[0126] 步骤 1：橄榄油的皂化

[0127] 向置于装配有冷凝器的圆底烧瓶中的 50.46g “初榨”橄榄油（ 57mmol ，=“ 171 当量”）中，添加 16.08g 氢氧化钾（ 285mmol ， 1.67 当量）在 2.5mL 乙醇和 50mL 水中所形成的溶液。将反应回流 5 小时。在环境温度下再搅拌 14 小时。

[0128] 在将所得的溶液用 300mL 水稀释后，添加十分之一浓度（ 3.7% ；w/v）的盐酸直至在水相中获得酸性 pH（大约 250mL ）。此时，将圆底烧瓶（其在表面上包含糊状的“不溶物”）的内容物转移至分液瓶，并用 700mL 己烷进行萃取。分离有机相，随后用 2 次 300mL 蒸馏水进行洗涤（该水相达到中性 pH）。

[0129] 将有机相通过硫酸钠进行干燥，在 4 号玻璃料上进行过滤，随后进行蒸发，从而给出 42.9g 的残留物（粗产率 = 88.8% ）。

[0130] 具有傅里叶变换的以 ATR 模式记录的红外光谱（图 5）显示了在 1709cm^{-1} 处的对于游离有机酸而言特征性的谱带，同时起始油的酯谱带消失。

[0131] 步骤 2：通过氯化物的形成来活化由橄榄油的皂化而获得的脂肪酸

[0132] 在氩气气氛中，在通过冰浴冷却的圆底烧瓶中搅拌 41.5g 来自步骤 1 的游离脂肪酸（ 147.1mmol ）在 232mL 氯仿（通过戊烯进行稳定化）中所形成的溶液。采用滴液漏斗，在 30 分钟的时间段内逐滴引入 13.8mL 草酰氯（ 162mM = 1.1 当量）。引入 1mL 二甲基甲酰胺（DMF），并在冰浴上继续搅拌 5 分钟。从而，反应混合物（氯仿和过量的草酰氯）在减压下的浓缩提供出了 44.3g 微着黄色的油状残留物（粗产率 = 100% ）。

[0133] 经过在高真空（ 2mmHg ）下在球状蒸馏器（kugelrohr）中进行蒸馏，通过收集在 178 至 195°C 蒸馏出的馏分而使该残留物脱去其颜色（无色液体）。

[0134] 为了分析所获得的脂肪酸氯化物的混合物的组成,将几微升的馏出物暴露于甲醇。然后,将整个混合物注射入装配有“FAME”(脂肪酸甲酯)型柱和线上质量检测器(DSQ-II)的气相色谱仪中。在图6所显示的色谱图中,17.8分钟处的峰相应于硬脂酸酯($M+ \cdot = 298$),18.07分钟处的峰相应于油酸酯($M+ \cdot = 296$),18.08分钟处的峰相应于亚油酸酯($M+ \cdot = 294$),和19.38分钟处的峰相应于亚麻酸酯($M+ \cdot = 292$)。它们的相对强度是其各自比例的良好指示。

[0135] FT-IR谱(图7)和质子NMR谱(图8)与这些氯化物的专一的形成极好地相一致:对于酰氯而言特征性的在 1798cm^{-1} 处的谱带。

[0136] 羰基的 α 位质子($t, J = 7.5\text{Hz}$)呈现出在2.9ppm处的化学位移,其对于从羧基向酰氯的转化而言是特征性的。

[0137] 实施例5:0-烷基化的白藜芦醇低聚物的酯化

[0138] 将8.4g(35mmol)的根据实施例3经0-烷基化的白藜芦醇低聚物悬浮在106mL添加有9.3mL三乙胺(70mmol)的己烷中,并在氩气气氛中进行搅拌。逐滴添加10.65g在实施例4中制备的并稀释于45mL己烷中的氯化物(35.1mmol,1当量)。

[0139] 让反应于环境温度在搅拌下继续6个小时,然后置于分液瓶中,并用100mL十分之一浓度的盐酸,随后用90mL 10% (w/v) NaHCO_3 水溶液进行洗涤,和最后用蒸馏水进行洗涤直至中性(两次90mL)。将有机相通过硫酸钠进行干燥,随后在减压下蒸发至干。留下19.21g的经烷基化和稳定化的葡萄树嫩枝芪类活性物质的残留物($= 24.64\text{mmol}$;粗产率 $= 70.6\%$,平均分子量 $= 774$)。

[0140] 为了获得鉴定这些活性物质的手段,那么使整个产物经历光谱测量:

[0141] - 以ATR模式获取的傅里叶变换红外光谱(图9)显示出在 1764cm^{-1} 处出现了强烈的谱带(其对于酚酯的羧基而言是特征性的),伴随着以 3350cm^{-1} 为中心的宽谱带(其相应于游离的酚羟基)的消失。

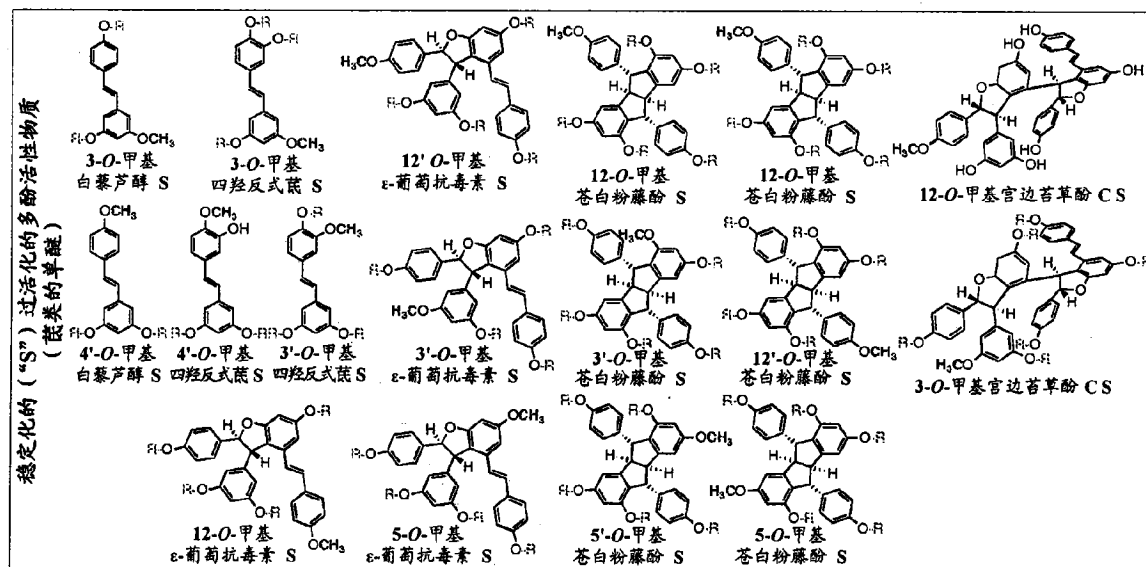
[0142] - 以反转模式(mode inverse)获得的在500MHz处的长程 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ 异核二维NMR谱(图10)(HMBC)清楚地显示了相关性,所述相关性与烷基化的(芳香族氧的甲基醚)和酯化的(主要而言不饱和的脂肪酸(以由用于制备酰化试剂的橄榄油而得到的统计学混合物的形式)的酯)芪类多酚的多样化的结构极好地相一致。

[0143] 在初始提取物的每个分子仅经历一个甲基化/芪类单元(“白藜芦醇”)并且残留的酚官能团用橄榄油脂肪酸的混合物完全酰化的优选情况下,获得下面所描绘的单体和二聚体的各种可能的区域异构体和立体异构体的混合物:

[0144]

过活化的多酚提取物（芪类的单醚）

R-Cl 2当量, R = 油酰基 (75%), 亚油酰基+亚麻酰基 (15-18%)
Et₃N 2当量, 二氯甲烷, 环境温度, 2小时, 氩气



[0145] 实施例 5:美容制剂

[0146] - 配方 A

[0147]

相	原料	%
101	水	80.8000
102	EDTA 四钠	0.0500
103	甘油	5.0000
104	卡波姆	0.3500
201	小麦鲸蜡硬脂基糖苷	0.7500
202	大麦鲸蜡硬脂基糖苷	1.7500
203	鲸蜡硬脂醇	2.5000
204	本发明的组合物	0.05 至 1
205	牛油果 (<i>Butyrospermum parkii</i>) 脂	2.5000
206	醋酸生育酚	0.5000
207	葡萄籽油	3.0000
208	鲸蜡醇	1.0000
209	鲸蜡醇磷酸酯钾	1.0000
301	防腐剂	0.6000
401	香料	0.2000
501	氢氧化钠, 对于 pH 6.00 而言足量	

[0148] - 配方 B

[0149]

相	原料	%
101	水	79.40000
102	EDTA 四钠	0.05000
103	柠檬酸, 对于最终 pH 5.5 而言足量	0.15000
201	黄原胶	0.30000
202	丁二醇	5.00000
301	鲸蜡硬脂醇聚醚-20	1.50000
302	硬脂酸甘油酯	2.00000
303	本发明的组合物	0.05 至 1
304	牛油果脂	1.00000
305	月桂酸己酯	4.00000
306	二甲硅油	3.00000
307	角鲨烷	2.00000
308	醋酸生育酚	0.50000
401	防腐剂	0.60000
501	香料	0.50000

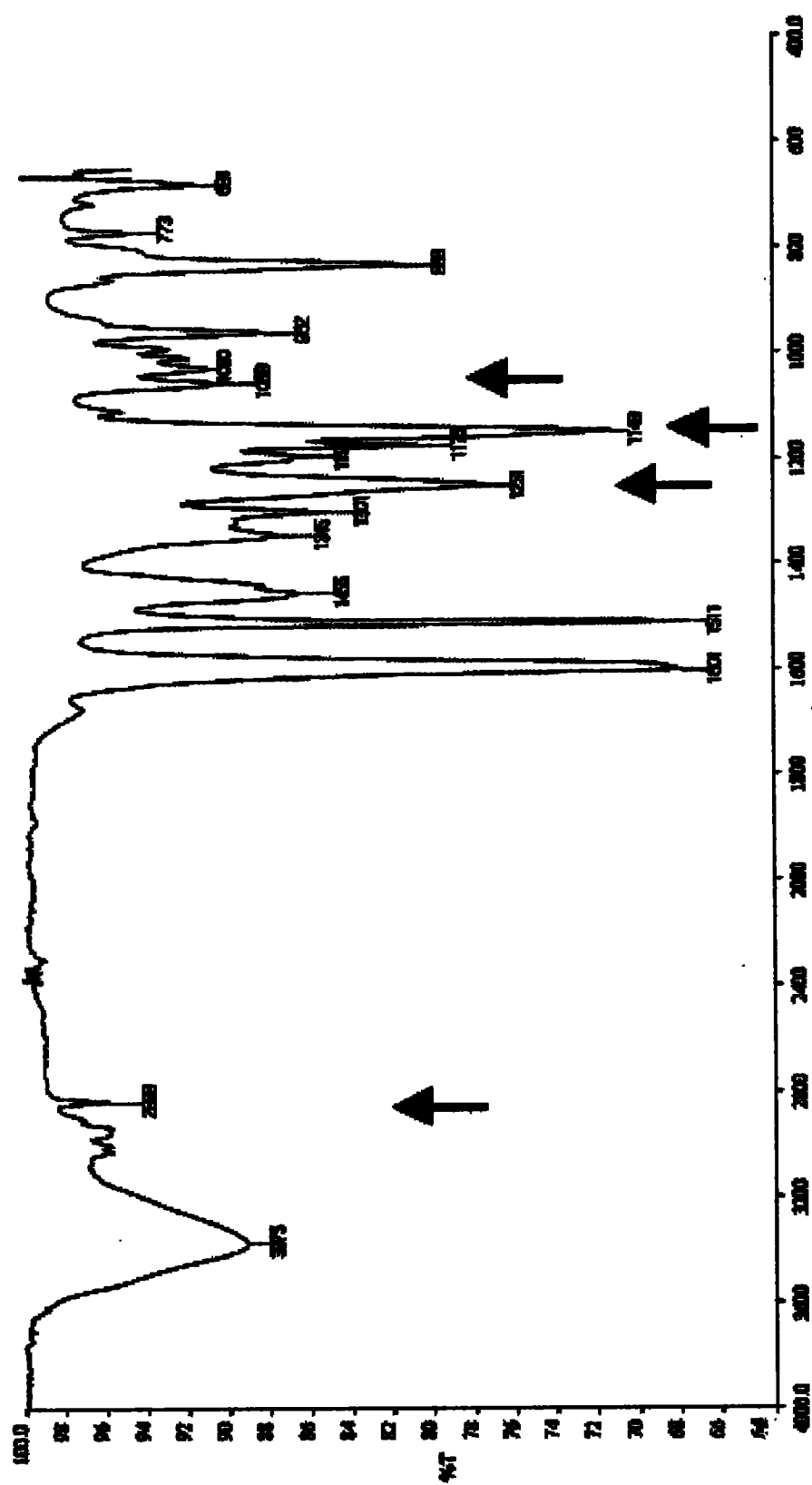


图 1

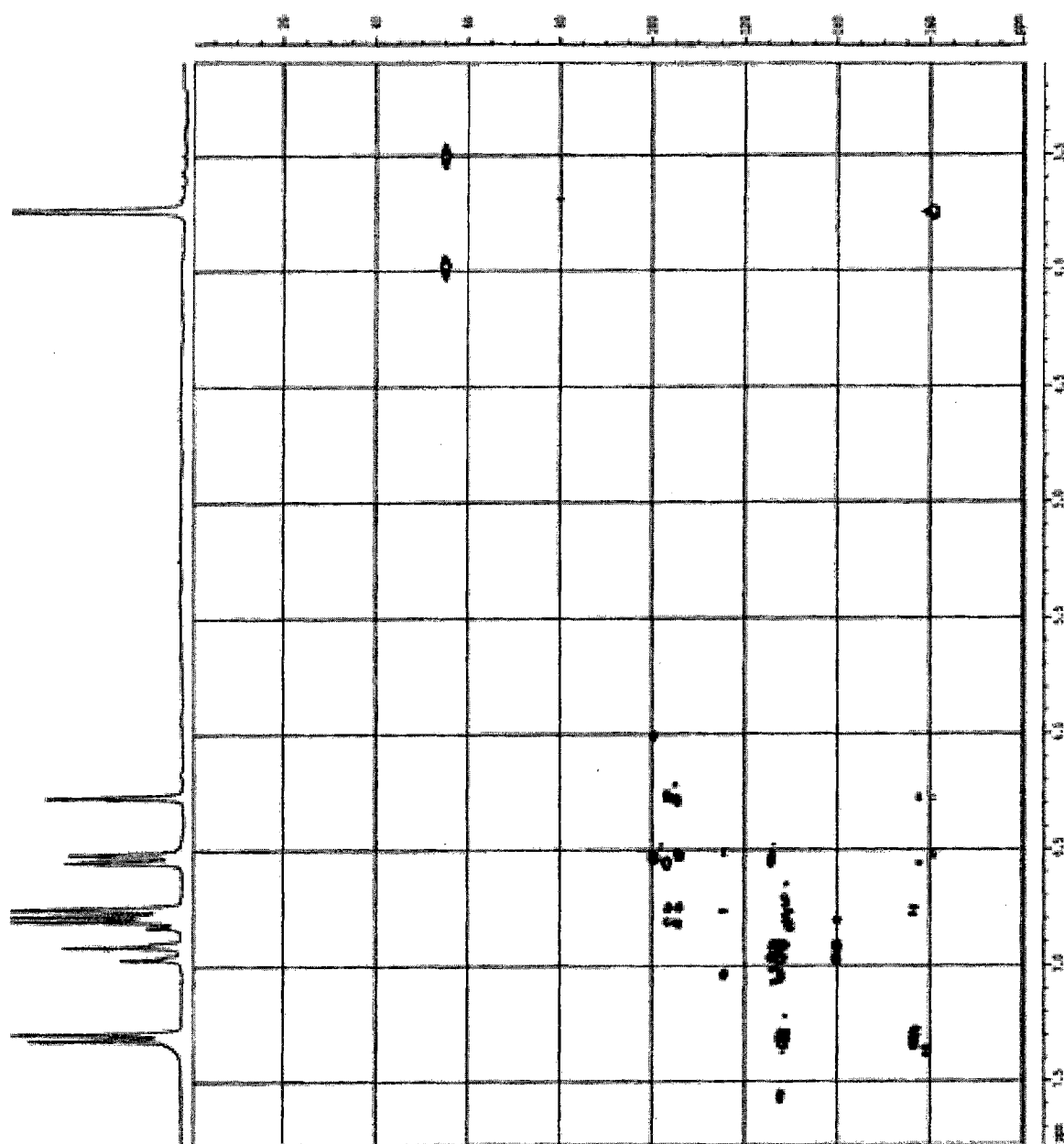


图 2

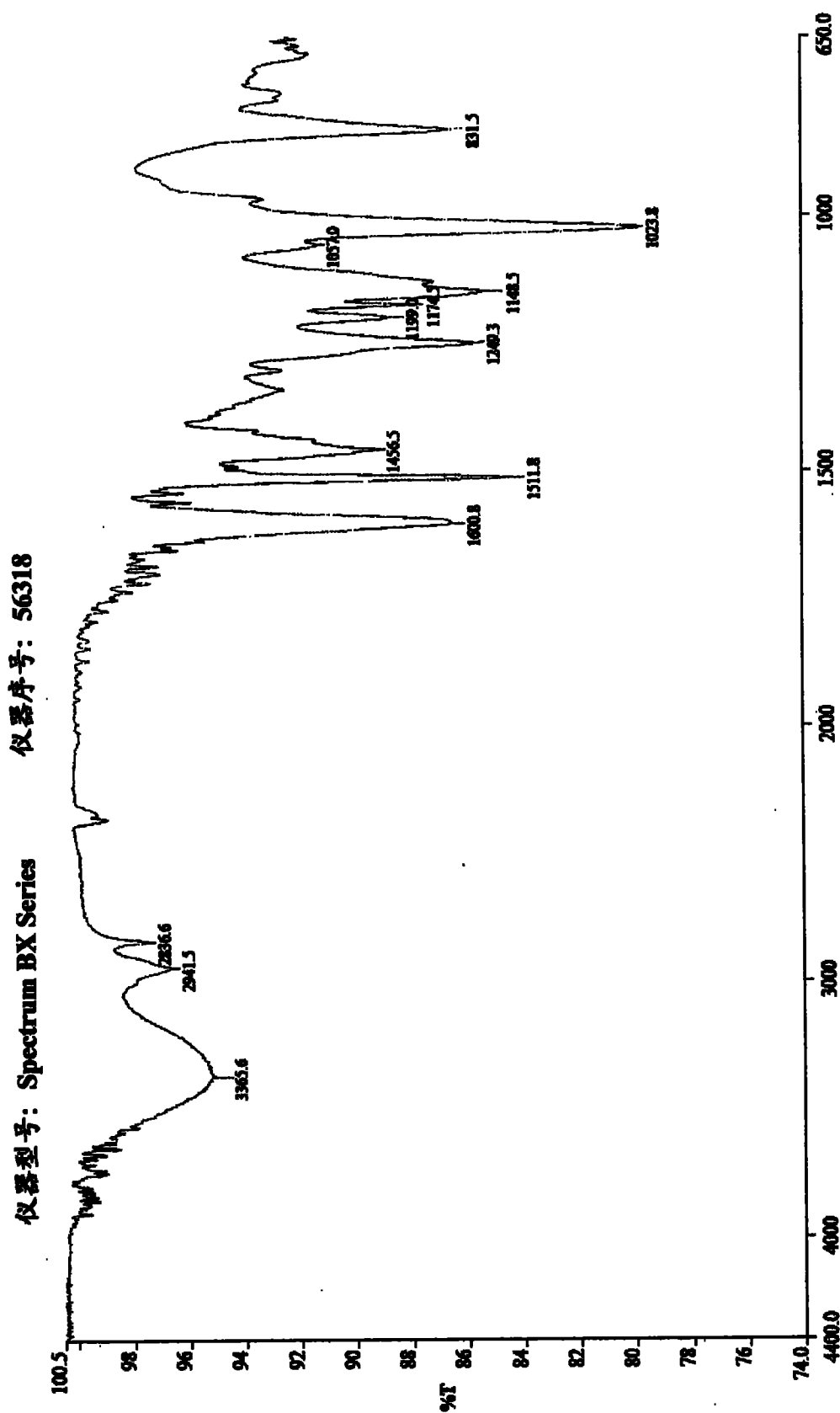


图 3

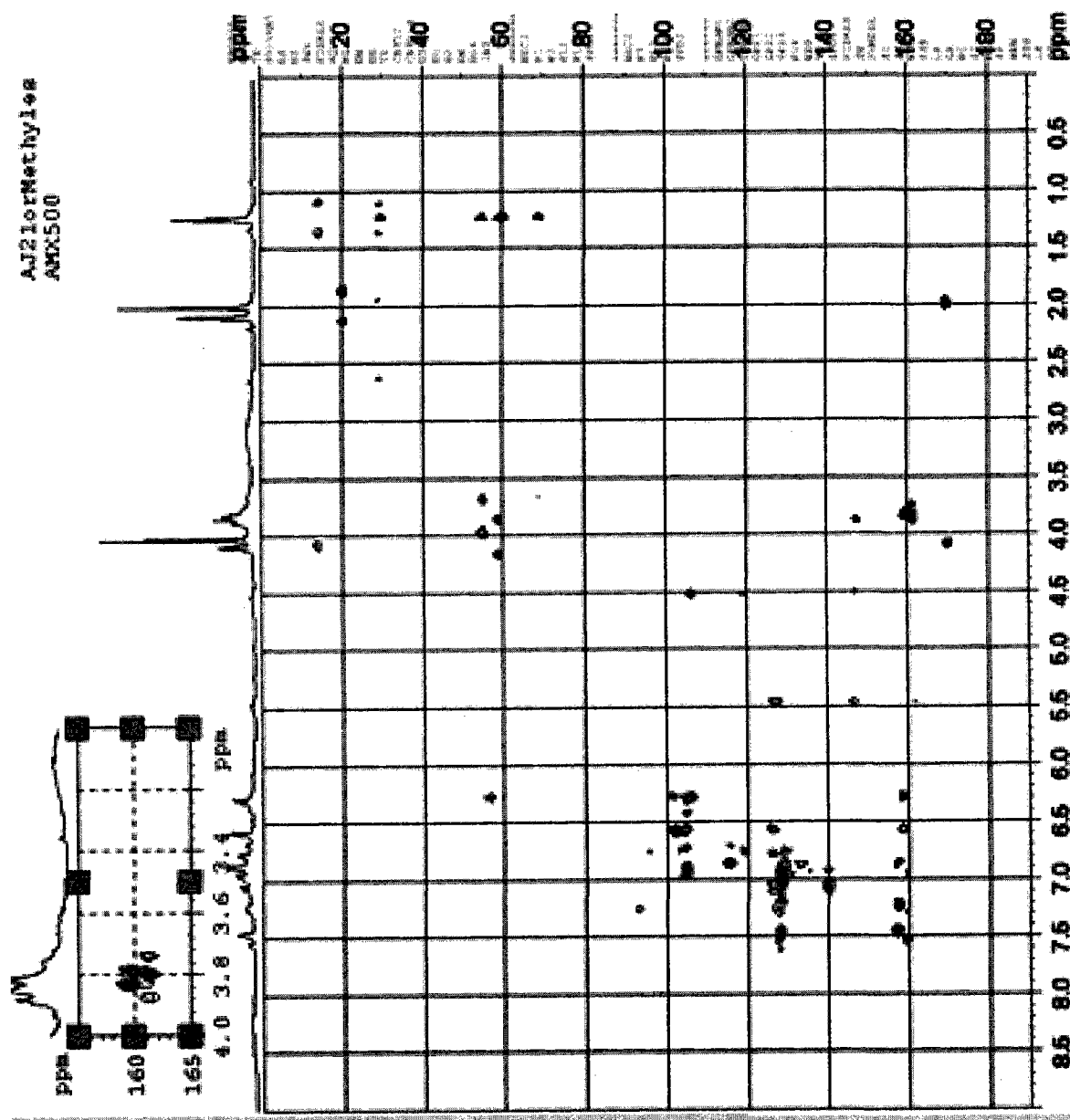


图 4

仪器型号: Spectrum BX Series 仪器序号: 56318

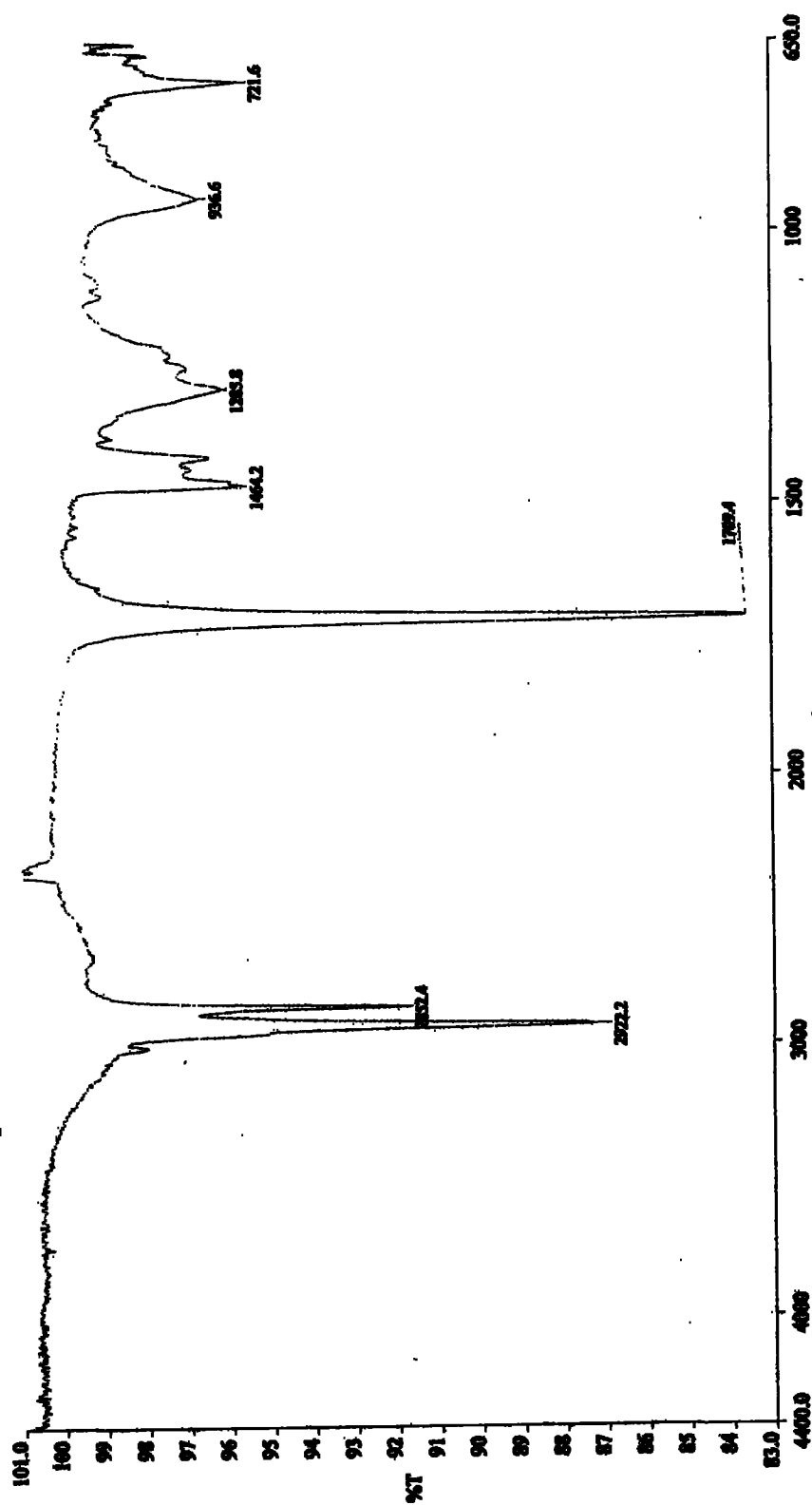


图 5

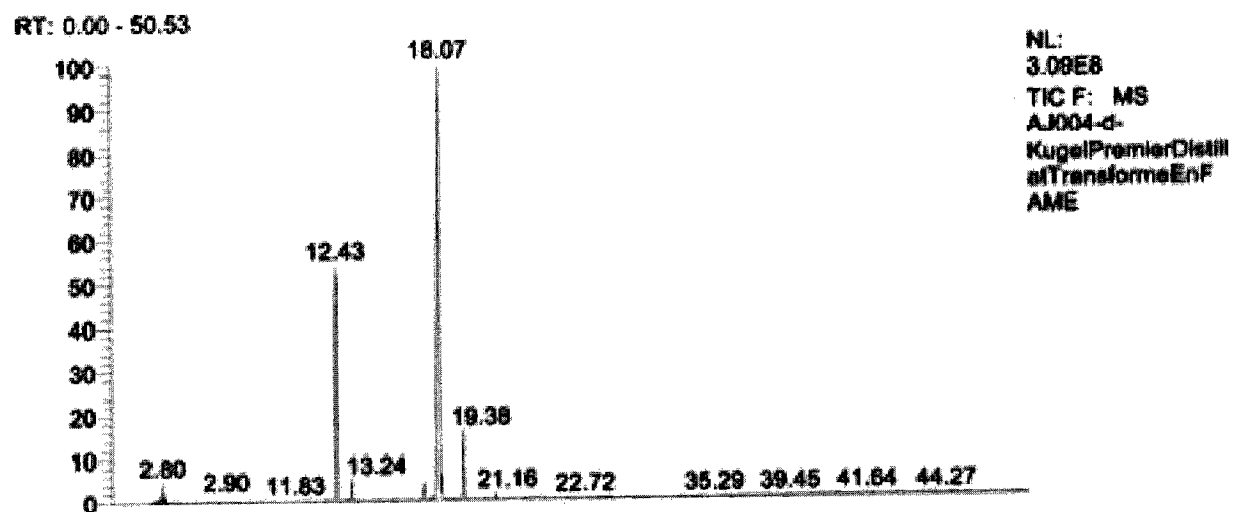


图 6

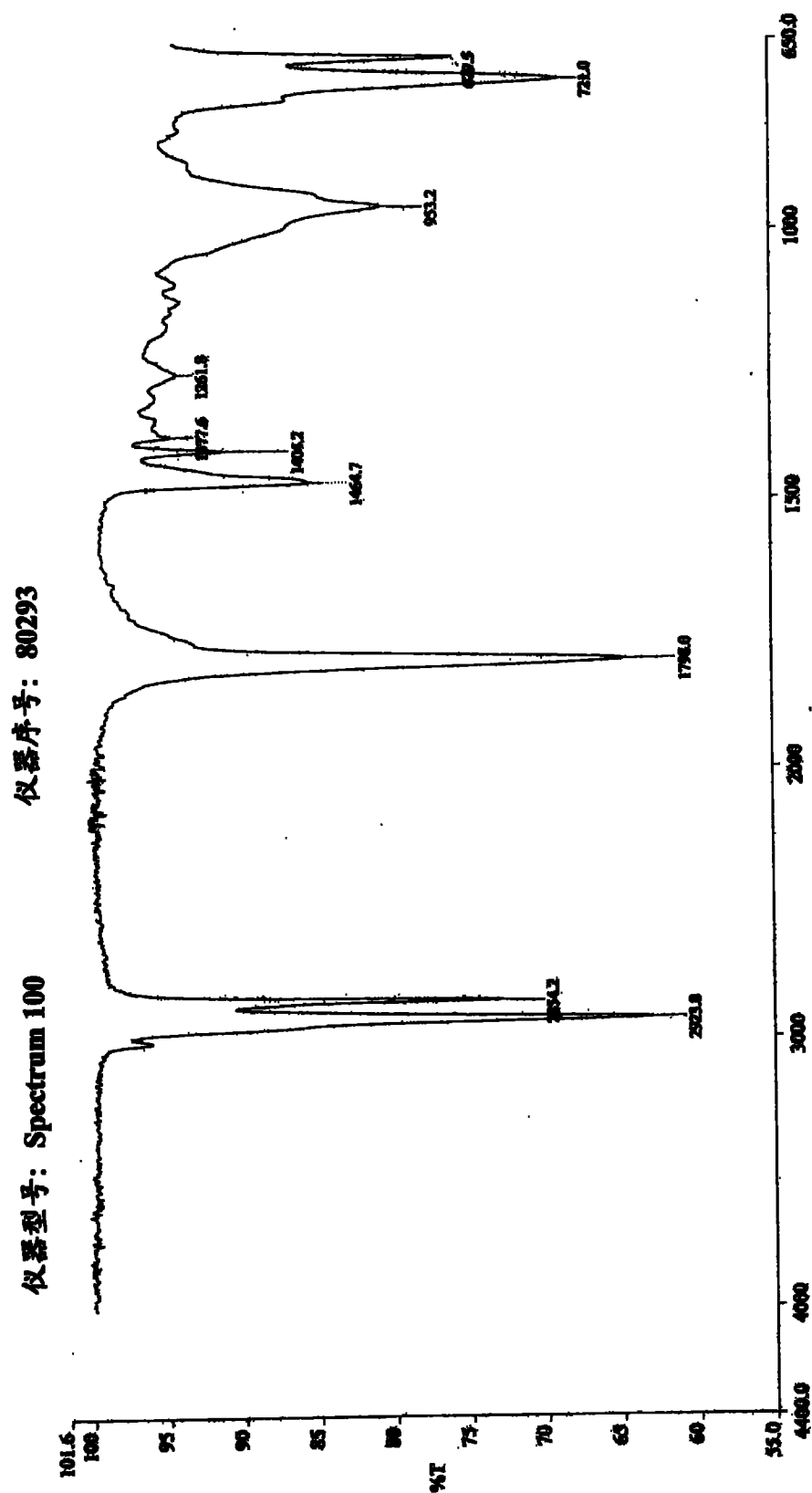


图 7

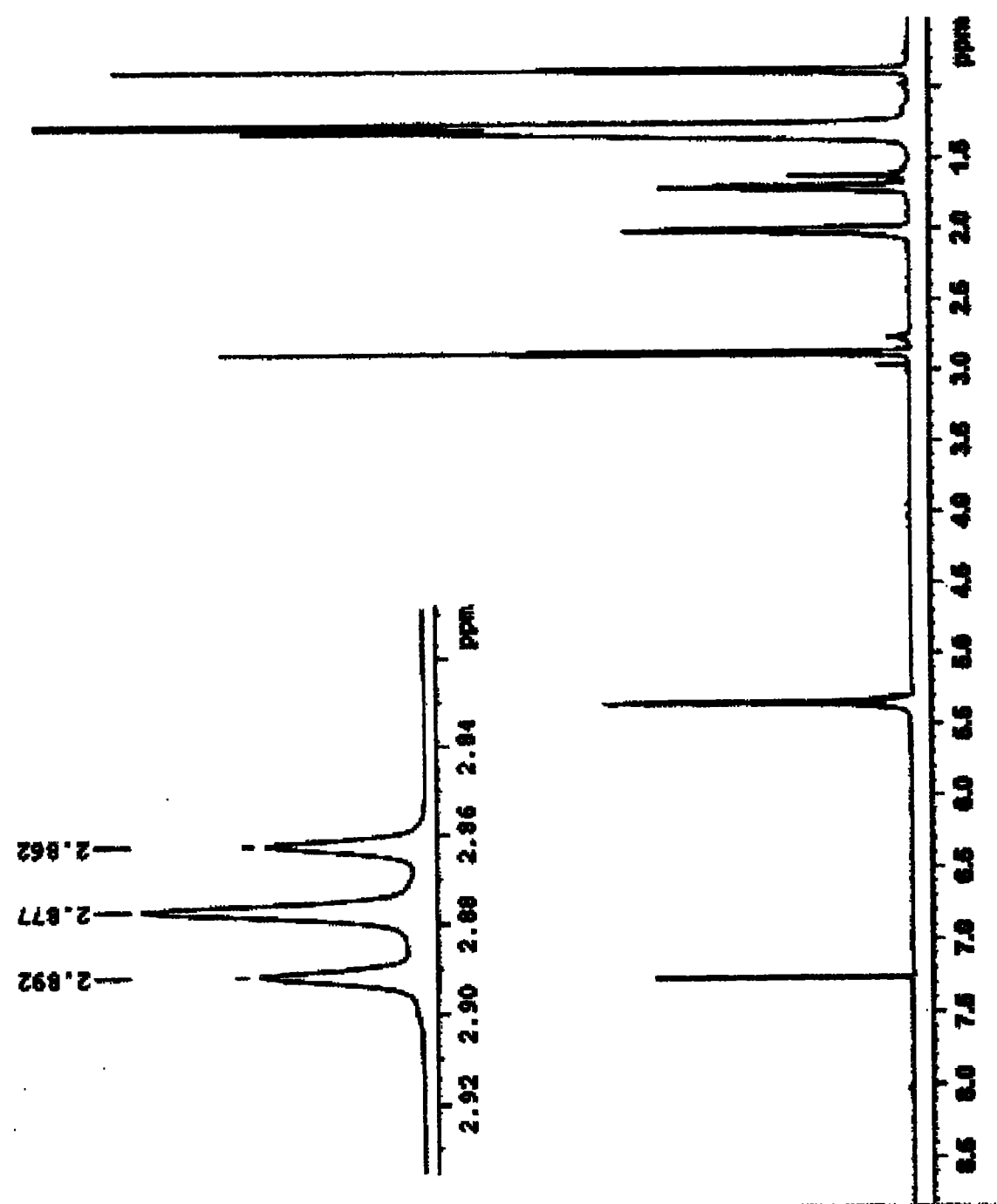


图 8

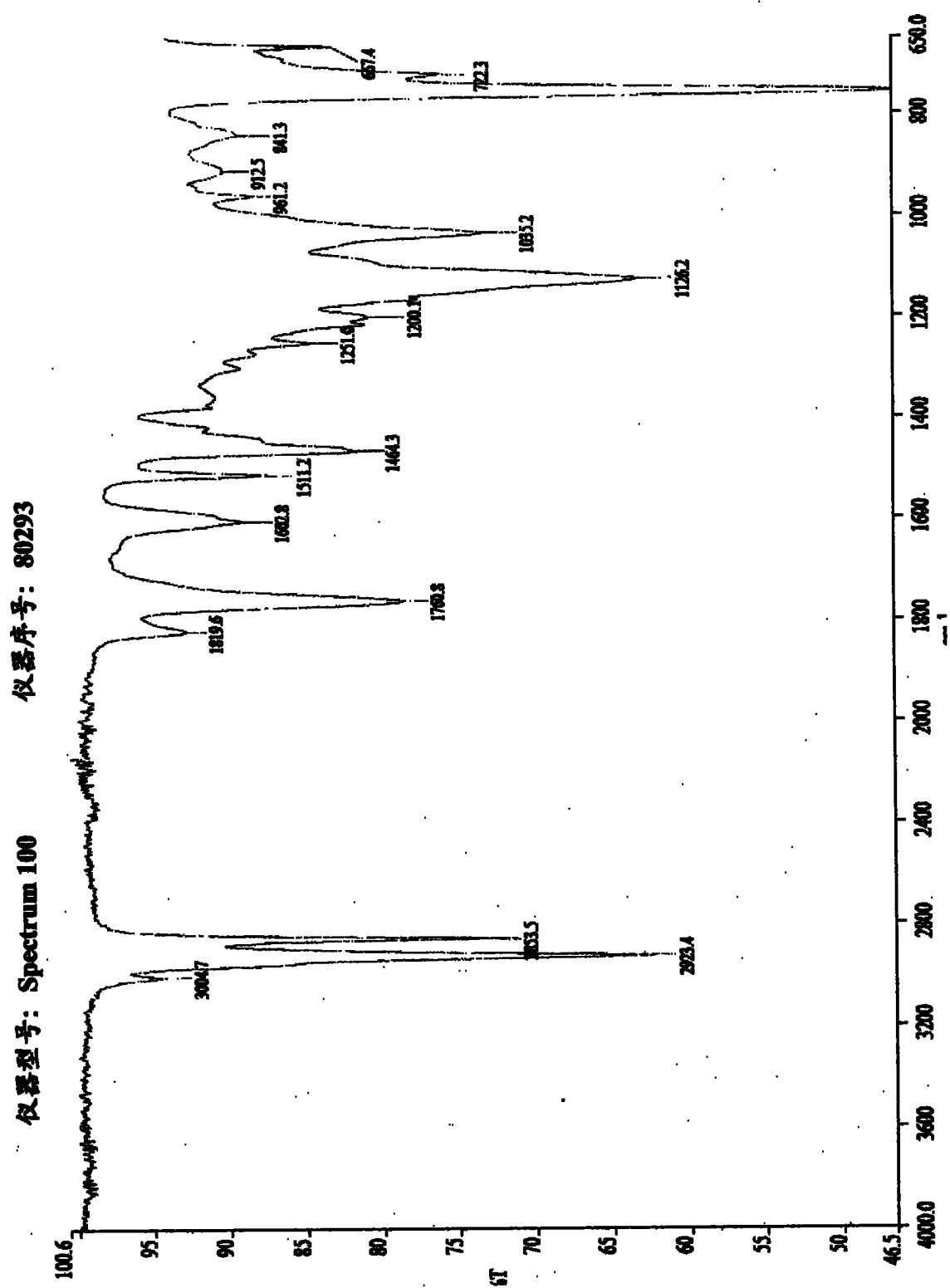


图 9

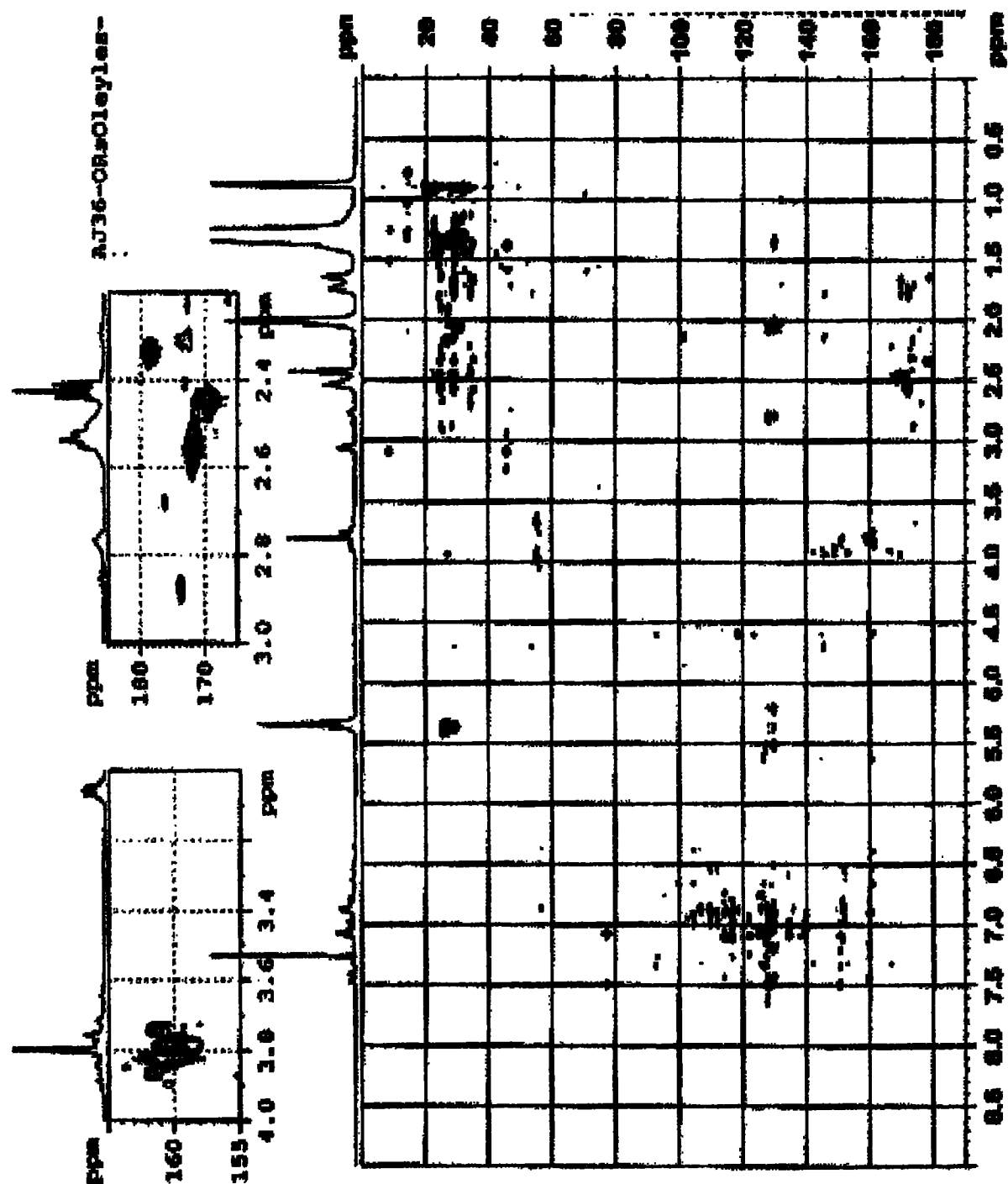


图 10