

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

297 669

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1037**
(22) Přihlášeno: **21.09.1998**
(30) Právo přednosti: **23.09.1997 US 1997/59625**
(40) Zveřejněno: **14.02.2001**
(**Věstník č. 2/2001**)
(47) Uděleno: **22.01.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.02.2007**
(**Věstník č. 9/2007**)
(86) PCT číslo: **PCT/IB1998/001451**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/015148**

(13) Druh dokumentu: **B6**

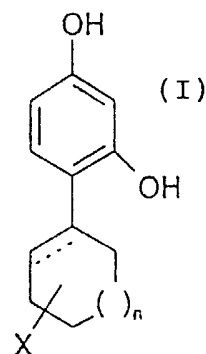
(51) Int. Cl.:
A61K 31/05 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 91/11119; WO 5399785; EP 0341664.

(73) Majitel patentu:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US
(72) Původce:
Hu Lan, Dix Hills, NY, US
(74) Zástupce:
JUDr. Jan Matějka, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Topická farmaceutická kompozice zesvětlující kůži, inhibující tyrosinasy a topická nebo transdermální kompozice pro léčení zánětlivých poruch obsahující derivát resorcinolu a příslušná léčiva

(57) Anotace:
Topická farmaceutická kompozice zesvětlující kůži, topická farmaceutická kompozice pro inhibici tyrosinasy u lidí a topická nebo transdermální kompozice pro léčení zánětlivých poruch, které obsahují derivát resorcinolu obecného vzorce I, kde X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylyskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam; n představuje číslo 0 až 3; a přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu; nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl; v množství, které je účinné pro zesvětlení a farmaceuticky vhodný nosič. Použití derivátů resorcinolu pro výrobu léčiva pro zesvětlování kůže nebo snižování její pigmentace, inhibici tyrosinasy u lidí nebo léčení zánětlivých poruch u člověka.



CZ 297669 B6

Topická farmaceutická kompozice zesvětlující kůži, inhibující tyrosinazu a topická nebo transdermální kompozice pro léčení zánětlivých poruch obsahující derivát resorcinolu a příslušná léčiva

5

Oblast techniky

Vynález se týká topických farmaceutických kompozic zesvětlujících kůži, inhibujících tyrosinazu a topických nebo transdermálních kompozic pro léčení zánětlivých poruch. Tyto kompozice obsahují jako účinnou složku derivát resorcinolu definovaný dále. Vynález se dále týká použití těchto derivátů resorcinolu pro výrobu léčiv.

10

Pojmy „čínidlo zesvětlující kůži“ a „depigmentační čínidlo“, kterých se používá v tomto textu, jsou vzájemně zaměnitelné.

15

Dosavadní stav techniky

Barva lidské kůže je výsledkem složité řady buněčných procesů, které probíhají ve zvláštní populaci buněk, tzv. melanocytů. Melanocyty se nacházejí v nižší vrstvě epidermis a jejich funkcí je syntetizovat pigment melanin, který organismus chrání před škodlivými účinky ultrafialového záření.

20

Je-li kůže vystavena ultrafialovému záření, jako je ultrafialové záření obsazené ve slunečním světle, melanocyty zvýší produkci melaninu. Melanin je uložen v melanosomech, což jsou vesikula umístěná v buňce. Melanosomy jsou vytlačeny z buňky a neneseny k povrchu kůže keratinocyty, které internalizují melanosomy obsahující melanin. Konečným výsledkem je, že viditelná vrstva kůže vykazuje hnědou barvu, která je příznačně známa jako „bronzová“. Tmavost pozorované barvy kůže je přímo úměrná množství melaninu syntetizovaného melanocyty a přenášeného ke keratinocytům.

25

30

Mechanismus, kterým dochází k pigmentaci kůže, melanogeneze, je zvláště komplikovaný, a pomocí hlavních stupňů ho lze schematicky znázornit takto: tyrosin → L-dopa → opachinon → dopachrom → melaniny. Dvě první reakce v této sekvenci jsou katalyzovány enzymem tyrosinazou. Aktivita tyrosinkinasy je podporována účinkem hormonu stimulujícího α -melanocyty nebo UV paprsky, aby nakonec vznikl melanin jako chromatismus v kůži. Je dobře známo, že látka má depigmentační účinek, pokud přímo působí na vitalitu epidermálních melanocytů při normální melanogenezi a/nebo pokud interferuje s jedním ze stupňů biosyntézy melaninu. Účinné sloučeniny, kterých se používá při různých způsobech a v různých kompozicích podle tohoto vynálezu, inhibují tyrosinazu, a tedy inhibují nebo snižují biosyntézu melaninu.

35

40

Existuje silná poptávka po čínidlech, která by místům nepřirozeného ukládání, jako jsou znaménka nebo pihy, byla schopna navrátit normální barvu kůže. Pro tento účel byly vyvinuty a dány na trh různé způsoby a prostředky. Jako příklady takových způsobů je například možno uvést (a) způsob, při němž se orálně podávají velká množství vitamínu C (L-askorbové kyseliny), který má dobrou redukční schopnost; (b) způsob s parenterálním podáváním glutathionu; (c) způsob, při němž se podává peroxid, jako peroxid vodíku, peroxid zinku, peroxid sodíku apod., u nichž se má za to, že mají bělicí účinek na melamin; a (d) způsob, při němž se topicky podává vitamin C nebo cystein, ve formě masti, krému, lotionu apod. Vitamin C je problematický z hlediska stability a ve vodných systémech se stává natolik nestálým, že může dojít ke změnám pachu a barvy. Thiolové sloučeniny, jako glutathion a cystein, nevykazují dostatečný depigmentační účinek, jelikož nástup jejich účinku je velmi pomalý.

45

50

Látky, jichž se v současnosti nejčastěji používá jako depigmentátorů, jsou zejména hydrochinony a jejich deriváty, zvláště jejich ethery, jako je monomethylether hydrochinonu. O těchto sloučení-

55

nách je známo, že sice jsou účinné, ale vyvolávají vedlejší účinky, které mohou být nebezpečné. Hydrochinony, jejichž použití je omezeno na 2% koncentraci, mají dráždivé a cytotoxické účinky na melanocyty.

- 5 Patent US 4 526 179 se týká určitých hydrochinonových esterů mastných kyselin, které vykazují dobrou účinnost a jsou méně dráždivé a stabilnější než hydrochinony.

Japonská patentová přihláška 27909/86 se týká jiných derivátů hydrochinonu, které nevykazují nevýhody hydrochinonu, ale jsou poměrně málo účinné.

10

Patent US 5 449 518 se týká derivátů 2,5-dihydroxyfenylkarboxylové kyseliny, jako činidel depigmentujících kůže.

15

Evropská patentová přihláška EP 341 664A1 se týká určitých derivátů resorcinolu, jako inhibitorů tyrosinasy a činidel depigmentujících kůže.

20

Použití topických depigmentačních činidel, která vykazují dobrou účinnost a nemají škodlivé účinky, je zvláště žádoucí pro léčení následujících stavů: místní hyperpigmentace vyvolaná hyperaktivitou melanocytů, jako je idiopathická melasma, která se vyskytuje během těhotenství (těhotenské skvrny či chloasma) nebo sekundárně při estrogen-progesteronové antikoncepci; místní hyperpigmentace vyvolaná benigní hyperaktivitou a proliferací melanocytů, jako je lentigo senilis nebo jaterní skvrny; poúrazová hyperpigmentace, jako je fotosensitizace následkem léze a zjizvení; a určité formy leukoderma, jako je vitiligo, kdy v případě, že poškozená kůže nemůže být znovu pigmentována, depigmentují se zbylé oblasti kůže, čímž se u celé kůže dosáhne homogenní bílé barvy.

25

Deriváty resorcinolu obecného vzorce I definované dále, kterých se používá při různých způsobech a v různých kompozicích podle tohoto vynálezu, jsou užitečné při léčení výše uvedených dermatologických stavů, jakož i jiných dermatologických stavů, z nichž některé jsou uvedeny dále, při kterých léčený subjekt z lékařských nebo kosmetických důvodů potřebuje zesvětlit kůži ovlivněnou tímto stavem nebo snížit její pigmentaci.

30

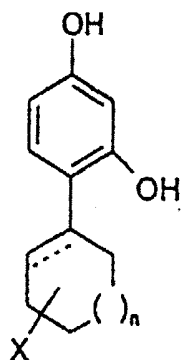
Deriváty resorcinolu obecného vzorce I jsou také užitečné pro léčení zánětlivých chorob, jako psoriasis nebo akné.

35

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou farmaceutické kompozice definované dále obsahující jako účinnou složku 4-cykloalkylresorcinoly obecného vzorce I

40



(I)

kde

X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde

5 R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

n představuje číslo 0 až 3; a

přerušovaná čára označuje místo, kde popřípadě může být přítomna dvojná vazba;

příčemž pojem „aryl“ je definován dále.

10 Do rozsahu výše uvedených derivátů resorcinolu spadají i farmaceuticky vhodné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami a soli s bázemi, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Pro přípravu farmaceuticky vhodných adičních solí výše uvedených bazických sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se používá kyselin, které tvoří netoxické adiční soli, tj. soli, jež obsahují farmakologicky vhodné anionty. Jako příklady takových solí je možno uvést hydrochloridy, 15 hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, hydrogensulfáty, fosfáty, hydrogenfosfáty, acetáty, laktáty, citráty, hydrogencitráty, tartráty, hydrogentartráty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty a pamoáty (tj. 1,1'-metylenbis(2-hydroxy-3-naftoáty).

20 Pod pojmem „alkyl“, jak se ho používá v tomto textu, se rozumí nasycený jednovazný uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým, rozvětveným, cyklickým nebo kombinovaným.

Pod pojmem „aryl“ se zde rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty, přednostně 0 až 2 substituenty, nezávisle zvolenými ze souboru 25 sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny.

30 Pod pojmem „jeden nebo více substituentů“ se rozumí počet substituentů od 1 do maximálního počtu, který je dán počtem dostupných vazebných míst.

Pod pojmem „halogen“ se rozumí chlor, fluor, brom a jod, pokud není uvedeno jinak.

Jako příklady konkrétnějších provedení sloučenin obecného vzorce I je možno uvést

35 (a) sloučeniny obecného vzorce I, kde dva atomy uhlíku u přerušované čáry spojuje jednoduchá vazba;

(b) sloučeniny obecného vzorce I, kde n představuje číslo 1;

(c) sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje vodík;

(d) sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje vodík, methylskupinu nebo ethylskupinu;

40 (e) sloučeniny obecného vzorce I, kde n představuje číslo 0;

(f) sloučeniny obecného vzorce I, kde n představuje číslo 2; a

(g) sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje benzyloxyskupinu.

45 Sloučeninou obecného vzorce I je přednostně 4-cyklohexylresorcinol nebo 4-cyklopentylresorcinol.

50 Předmětem vynálezu je topická farmaceutická kompozice pro zesvětlování kůže nebo snížení její pigmentace u člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky účinnou sůl v množství, které je účinné pro zesvětlování kůže nebo snížení její pigmentace, a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu topická farmaceutická kompozice pro inhibici tyrosinkinasy u člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinkinasy, a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu topická nebo transdermální farmaceutická kompozice pro léčení zánětlivých poruch, jako je akné nebo psoriasis, u člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné při léčení takové poruchy, a farmaceuticky vhodný nosič.

Dále je předmětem vynálezu topická nebo transdermální farmaceutická kompozice pro léčení zánětlivých poruch, jako je akné nebo psoriasis, u člověka, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinkinasy, a farmaceuticky vhodný nosič.

Předmětem vynálezu je dále také použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu příslušných léčiv pro zesvětlování kůže nebo snížení její pigmentace u člověka nebo inhibici tyrosinkinasy nebo pro léčení zánětlivých poruch.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat centra chiralitu, a mohou se tedy vyskytovat v různých enantiomerních a diastereomerních formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny optické izomery a všechny stereoizomery sloučenin obecného vzorce I a jejich směsí, jakož i všechny farmaceutické kompozice a způsoby léčení, při nichž se jich využívá.

Do rozsahu obecného vzorce I spadají také sloučeniny, které se shodují s výše znázorněným obecným vzorcem I, ale jeden nebo větší počet vodíkových, uhlíkových nebo jiných atomů je v nich nahrazen příslušnými izotopy. Takové sloučeniny mohou být užitečné jako výzkumné a diagnostické nástroje při farmakokinetických studiích a vazebných zkouškách.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat způsoby, které jsou znázorněny v následujících reakčních schématech a popsány v navazující diskusi. Pokud není uvedeno jinak, mají obecné symboly X, n, R¹, R² a R³ a strukturní vzorec I v těchto reakčních schématech a diskusi výše uvedený význam.

Schéma 1

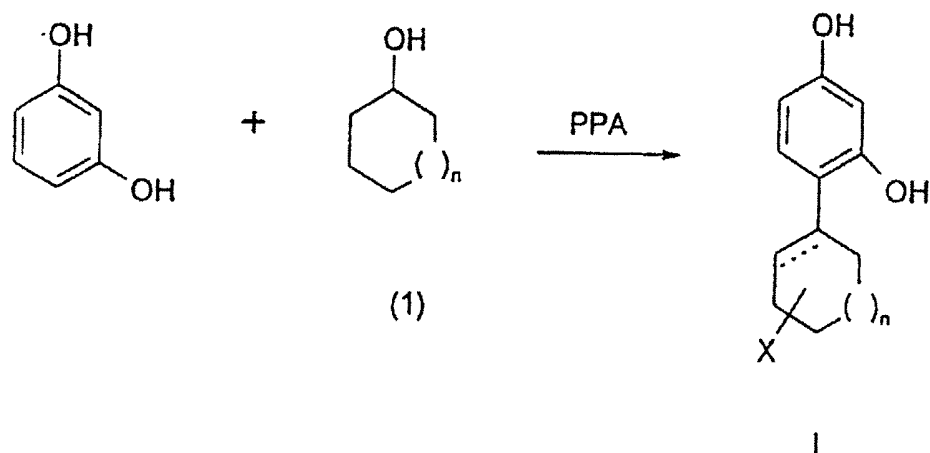


Schéma 2

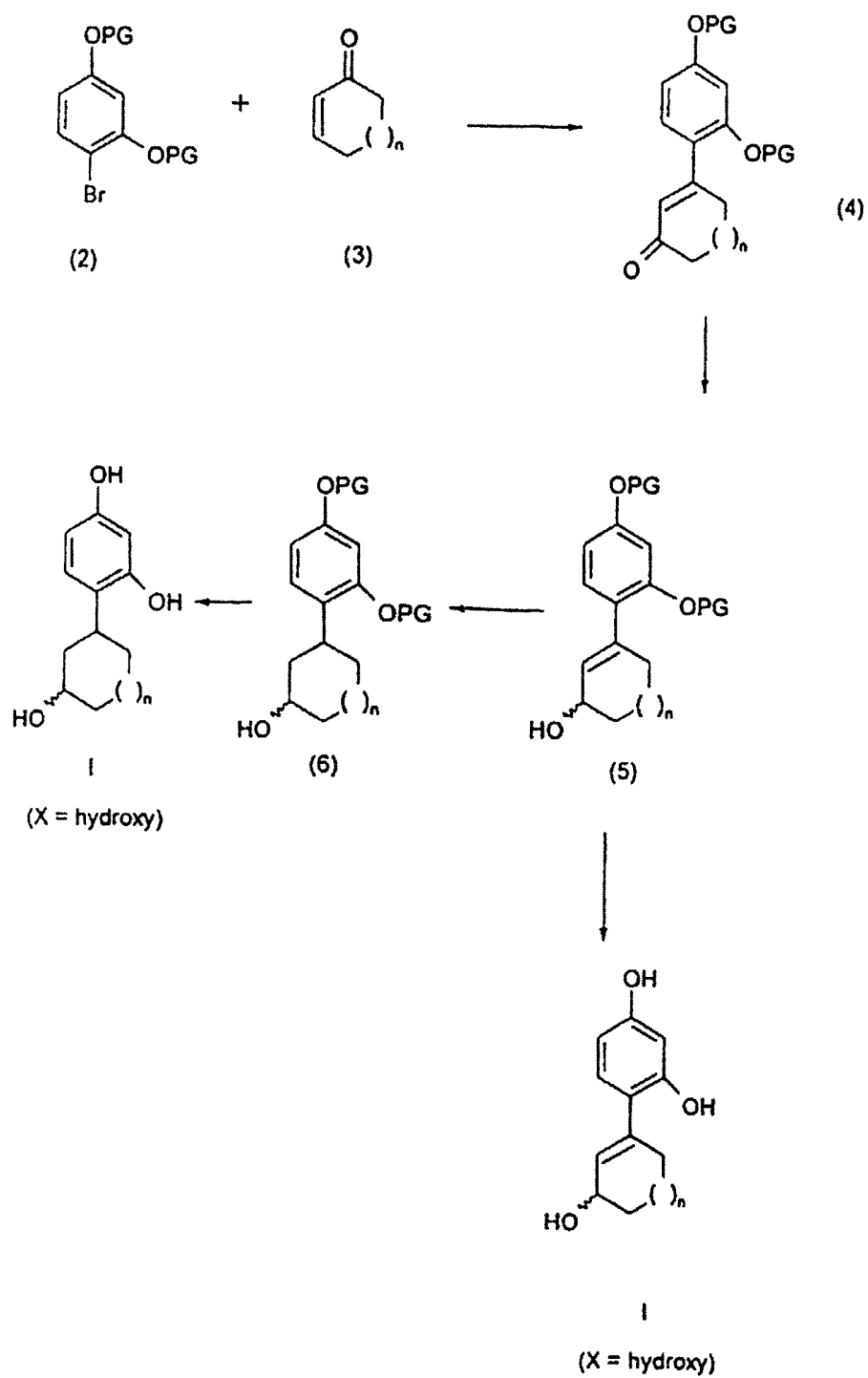


Schéma 3

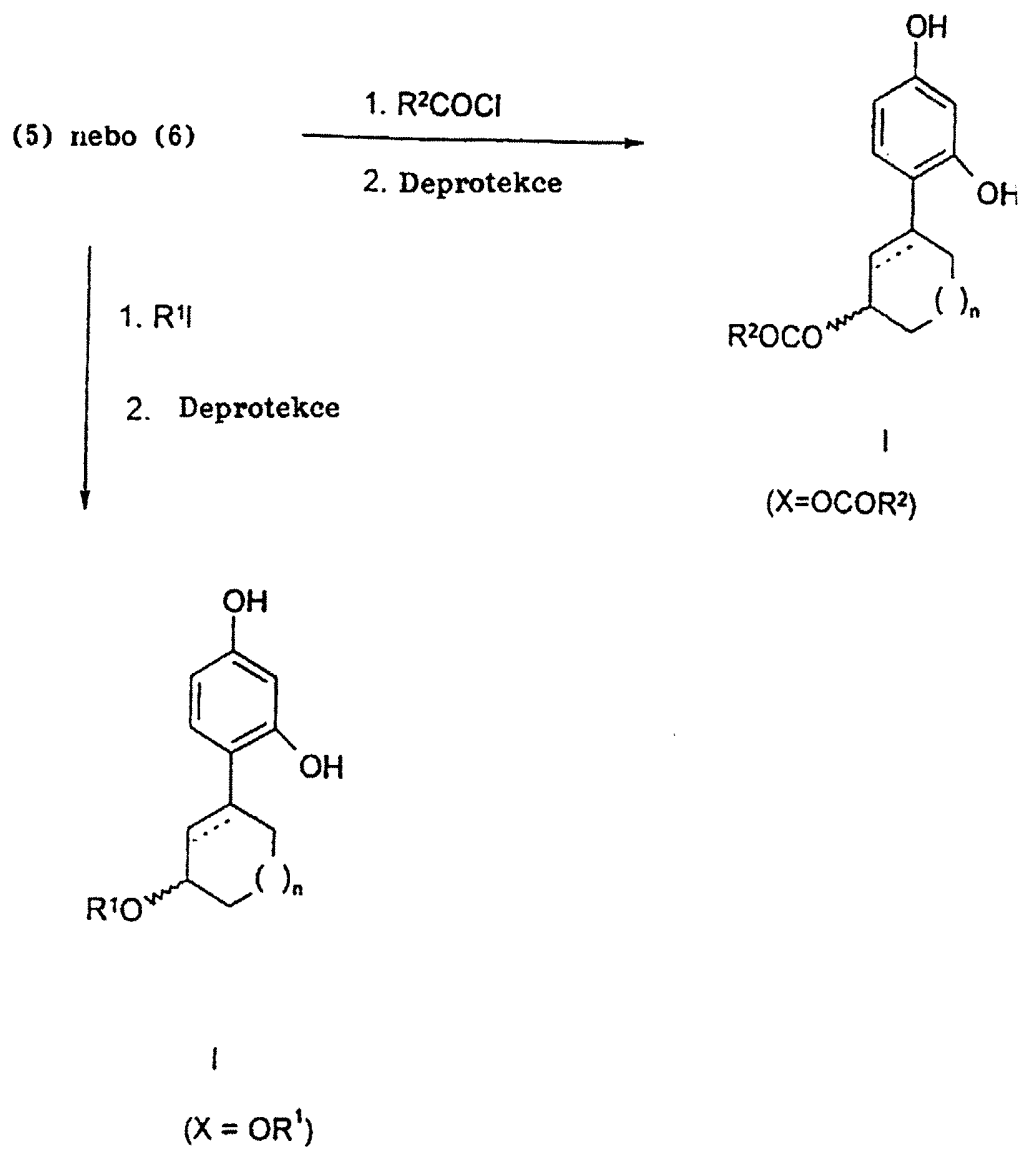
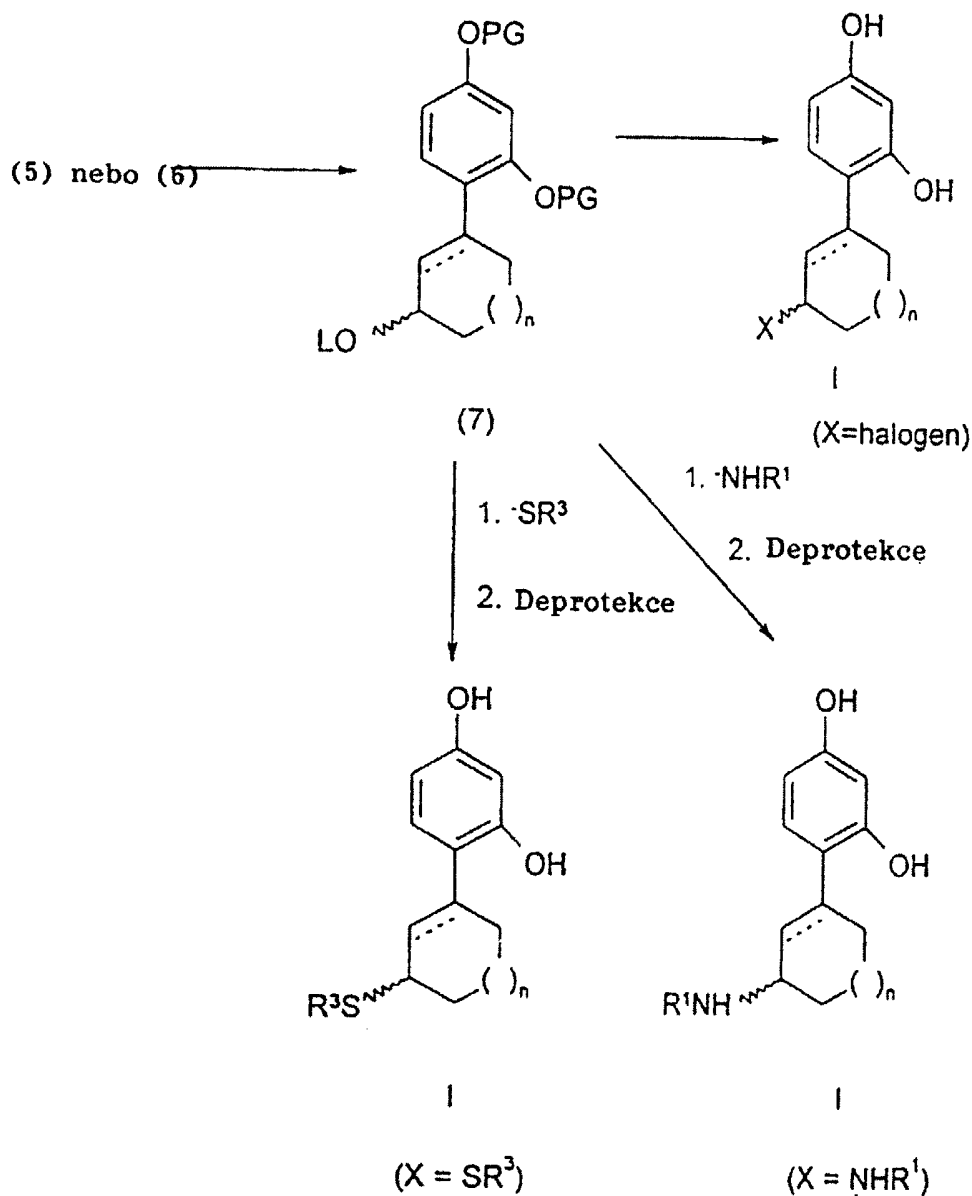


Schéma 4



5

V reakčních schématech 1 až 4 jsou znázorněny různé způsoby syntézy sloučenin obecného vzorce I.

10

Při postupu podle schématu 1 se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravit tak, že se resorcinol zahřívá s vhodným cykloalkanoem vzorce 1 za použití polyfosforečné kyseliny (PPA) nebo jiného vhodného kyselého katalyzátoru. Pokud se použije PPA, reakce se obvykle provádí za použití 1 až 3 ekvivalentů alkoholu v neředěné PPA při teplotě od asi 100 do asi 160 °C.

15

Při postupu podle schématu 2 lze výchozí sloučeninu vzorce 2 získat chráněním 4-bromresorcinolu dostupného na trhu. Jako vhodné chránicí skupiny (PG) je možno uvést methylskupinu (CH_3) a benzylskupinu ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Tyto skupiny lze zavádět obvyklými postupy známými odborníkům v tomto oboru. Například sloučeniny chráněné methylskupinou a benzylskupinou je možno připravit alkylací 4-bromresorcinolu za použití dvou ekvivalentů methyljodidu nebo

benzylbromidu a pěti ekvivalentů uhličitanu draselného v acetonovém rozpouštědle při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce 3 jsou známy a lze je připravovat obvyklými postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru. Sloučeniny vzorce 4 lze připravit reakcí sloučeniny vzorce 2 a sloučeniny vzorce 3 za Heckových podmínek. Konkrétně Heckovu reakci je možno provádět za použití octanu palladnatého (1 molární procento), trifenylofosfinu (2 molárních procent) a triethylaminu (1 ekvivalent) a reakční směs se zahřívá ve vhodném rozpouštědle (například N,N-dimethylformamid, DMF) na teplotu od asi 80 do asi 130 °C. Redukcí sloučeniny vzorce 4 di(izobutyl)aluminiumhydridem (DIBAL-H) se získá odpovídající allylický alkohol vzorce 5. Hydrogenolýzou alkoholu vzorce 5, například za použití plynného vodíku a kovového katalyzátoru, jako palladia na aktivním uhlí v ethanolu, při teplotě místnosti, se připraví nasycený analog vzorce 6. Tento analog je poté za vhodných podmínek možno podrobit deprotekcí za vzniku odpovídajícího resorcinolu obecného vzorce I, kde X představuje hydroxyskupinu. Alternativně je možno podobnou deprotekcí allylického alkoholu vzorce 5 získat sloučeninu obecného vzorce I, kde X představuje hydroxyskupinu.

Při postupu podle schématu 3 se esterifikací sloučeniny vzorce 5 nebo 6 za použití vhodného acylchloridu vzorce R^2COCl za obvyklých podmínek známých odborníkům v tomto oboru a následnou deprotekcí získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde X představuje skupinu $OCOR^2$. Esterifikaci je například možno provádět tak, že se alkohol vzorce 5 nebo 6 nechá reagovat s jedním ekvivalentem acylchloridu a jedním ekvivalentem triethylaminu v dichlormethanu přibližně při teplotě místnosti. Alkylací sloučeniny vzorce 5 nebo 6 alkyljodidem vzorce R^1I za přítomnosti báze (například za použití jednoho ekvivalentu hydridu sodného a požadovaného alkylačního činidla ve formě alkylchloridu, bromidu nebo jodidu, v tetrahydrofuranu (THF) přibližně při teplotě zpětného toku) se způsobí, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy a po následné deprotekcí získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde X představuje skupinu OR^1 .

Při postupu podle schématu 4 se transformací funkční alkoholické hydroxyskupiny ve sloučenině obecného vzorce 5 nebo 6 na vhodnou odstupující skupinu (L), jako například methansulfonátovou skupinu, získá odpovídající sloučenina vzorce 7. Methansulfonát lze připravovat za použití jednoho ekvivalentu methansulfonylchloridu a jednoho ekvivalentu triethylaminu v dichlormethanu přibližně při teplotě místnosti. Vytěšňovací reakcí s thioalkoxidem (například reakcí sloučeniny vzorce 7 s vhodným thioalkoxidem lithným nebo sodným v tetrahydrofuranu při teplotě zpětného toku) a následnou deprotekcí se za použití obvyklých postupů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy, získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde X představuje skupinu vzorce SR^3 . Alternativně lze vytěšňovací reakcí s aminem, například reakcí sloučeniny vzorce 7 s vhodným aminem vzorce R^1NH_2 v tetrahydrofuranu při teplotě zpětného toku a následnou deprotekcí získat odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, kde X představuje skupinu NHR^1 .

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje halogen, je možno získat z odpovídajících sloučenin obecného vzorce 7 vytěšňovací reakcí s vhodným halogenidem kovu a následnou deprotekcí za použití obvyklých postupů dobře známých odborníkům v tomto oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I, které mají bazickou povahu, jsou schopné tvořit různé soli s různými anorganickými a organickými kyselinami. Přestože takové soli musí být pro podávání savcům farmaceuticky vhodné v praxi je často žádoucí sloučeninu obecného vzorce I z reakční směsi izolovat nejprve ve formě farmaceuticky nevhodné soli, která se poté reakcí s alkalickým činidlem snadno převede zpět na volnou bázi. Volná báze se následně převede na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli bazických sloučenin podle vynálezu s kyselinami je možno snadno připravovat tak, že se bazická sloučenina nechá reagovat s v podstatě ekvivalentním množstvím zvolené minerální nebo organické kyseliny ve vodném rozpouštědlovém médiu

nebo vhodném organickém rozpouštědle, jako methanolu nebo ethanolu. Po šetrném odpaření rozpouštědla se získá požadovaná pevná sůl.

5 Sloučeniny obecného vzorce I, které mají kyselou povahu, jsou schopné tvořit soli s bázemi obsahujícími různé farmaceuticky vhodné kationty. Jako příklady solí s bázemi je možno uvést soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, zejména soli sodné a soli draselné. Všechny tyto soli se připravují obvyklými postupy. Chemická báze, kterých se používá jako činidel při přípra-
 10 vě farmaceuticky vhodných solí sloučenin podle vynálezu, jsou báze, s nimiž kyselé sloučeniny obecného vzorce I tvoří netoxické soli. Jako příklady netoxických solí s bázemi je možno uvést soli s farmakologicky vhodnými kationty, jako kationty sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku atd. Tyto soli je možno snadno připravovat tak, že se kyselá sloučenina nechá reagovat s vodným roztokem obsahujícím požadované farmakologicky vhodné kationty, načež se vzniklý roztok odpaří do sucha, přednostně za sníženého tlaku. Alternativně je takové soli také možno připravovat tak, že se smísí roztok kyselé sloučeniny v nižším alkanolu s roztokem požadovaného
 15 alkoxidu alkalického kovu a výsledný roztok se výše popsaným způsobem odpaří do sucha. V obou případech se reakčních činidel přednostně používá ve stechiometrických množstvích, aby se zajistila úplnost reakce a maximalizace výtěžků požadovaného konečného produktu.

20 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli (které jsou dále označovány jako „účinné sloučeniny podle vynálezu“) jsou užitečné při léčení poruch lidské pigmentace, jako jsou sluneční a prosté pihy a jiné pigmentované skvrny (jako jsou stařecké/jaterní skvrny), melasma/chloasma a pozánětové hyperpigmentace. Tyto sloučeniny snižují hladinu melaninu v kůži tím, že inhibují jeho produkci, pokud je melanin produkován konstitučně nebo při reakci na UV záření (například vystavení slunečnímu záření). Účinné sloučeniny podle vynálezu je tedy
 25 možno používat za účelem snížení obsahu melaninu v kůži u nepochybných stavů, tedy indukce světlejšího odstínu kůže podle požadavků uživatele. Těchto sloučenin lze rovněž používat v kombinaci s činidly pro peeling kůže (jako je obličejový peeling na bázi glykolové kyseliny nebo trichloroctové kyseliny), aby se dosáhlo světlejšího odstínu kůže a zabránilo opětovné pigmentaci.

30 Účinných sloučenin podle vynálezu je také možno používat v kombinaci se slunečními filtry (jako jsou blokátory UVA nebo UVB) za účelem zabránění repigmentace, ochrany před ztmavnutím kůže indukovaným slunečním nebo UV zářením nebo za účelem posílení jejich schopnosti snižovat melanin v kůži a jejich bělicího účinku. Dále přicházejí v úvahu kombinace
 35 s retinovou kyselinou nebo jejími deriváty či s jakoukoliv sloučeninou, která interaguje s receptory retinové kyseliny a akceleruje nebo podporuje bělicí účinek a schopnost účinných sloučenin podle vynálezu snižovat obsah melaninu v kůži.

40 Účinných sloučenin podle vynálezu lze také používat v kombinaci s kyselinou askorbovou, jejími deriváty a produkty na bázi kyselina askorbová (jako je askorbát hořečnatý) nebo jinými produkty s mechanismem antioxidantu (jako je resveratrol), které akcelerují nebo podporují bělicí účinek a schopnost sloučenin podle vynálezu snižovat obsah melaninu v kůži.

45 Předmětem vynálezu jsou také způsoby zesvětlování kůže nebo snižování její pigmentace, při nichž se sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl a jedna nebo větší počet dalších účinných přísad uvedených výše podávají společně, jako součást stejné farmaceutické kompozice, jakož i způsoby, při nichž se podávají odděleně jako součást vhodného dávkovacího režimu za účelem dosažení výhod kombinační terapie. Vhodný dávkovací režim, množství každé podávané dávky a konkrétní intervaly mezi dávkami každého účinného činidla
 50 budou záviset na specifické kombinaci použitých účinných činidel, stavu léčeného pacienta a druhu a závažnosti léčené poruchy nebo stavu. Takové přídatné účinné přísady se obvykle podávají v dávkách, které jsou stejné nebo nižší, než v jakých by se podávaly izolovaně. Dávky schválené FDA pro takové účinné látky, které obdržely souhlas FDA pro podávání lidem, jsou veřejně dostupné.

55

Účinné sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají ve formě farmaceutických kompozic, které obsahují alespoň jednu ze sloučenin obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodným vehikulem nebo ředidlem. Takové kompozice se obvykle připravují konvenčními způsoby za použití tuhých nebo kapalných vehikul nebo ředidel vhodných pro topické podávání ve formě roztoků, gelů, krémů, želé, past, lotionů, mastí, salves apod.

Jako příklady vehikula pro aplikaci účinných sloučenin podle vynálezu je možno uvést vodný nebo vodně-alkoholický roztok, emulzi typu olej ve vodě nebo voda v oleji, emulzní gel nebo dvoufázový systém. V přednostním provedení mají kompozice podle vynálezu formu lotionů, krémů, mlék, gelů, masek, mikrokuliček nebo nanokuliček nebo vesikulárních disperzí. Lipidy, z nichž se připravují vesikula pro vesikulární disperze, mohou být iontového nebo neiontového typu, nebo se může použít jejich směsi.

V depigmentačních kompozicích podle vynálezu je účinná sloučenina podle vynálezu obvykle přítomna v množství 0,01 až 10 %, přednostně 0,1 až 10 %, vztaheno na celkovou hmotnost kompozice.

Kompozice podle vynálezu mohou popřípadě také obsahovat vlhčivo, povrchově aktivní látku, keratolytické činidlo, protizánětlivé činidlo, komplexotvorné činidlo, antioxidant, konzervační činidlo, vonnou látku nebo sluneční filtr.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat tyrosinazu, je možno stanovit kterýmkoliv z následujících postupů:

1. Zkouška s tyrosinazou (DOPA oxidazou) za použití buněčného lysátu

Při zkoušce s buněčným lysátem a screeningu se použije buněčné linie lidského melanomu SKMEL 188 (pod licenci Memorial Sloan-Kettering). Při této zkoušce se sloučeniny a L-di-hydroxyfenylalanin (L-DOPA) (100 µg/ml) 8 hodin inkubují s buněčnými lysáty obsahujícími lidskou tyrosinazu. Misky se vyhodnotí při 405 nm. Schopnost sloučenin při zkoušce s DOPA oxidazou velmi dobře koreluje se schopností sloučenin při zkoušce s tyrosin hydroxylasou za použití 3H-tyrosinu, jako substrátu. 4-Cyklohexylresorcinol při této zkoušce vykázal hodnotu IC_{50} 0,3 µM.

2. Zkouška s melaninem v lidských primárních melanocytech

Sloučeniny se 2 až 3 dny inkubují s lidskými primárními melanocyty za přítomnosti hormonu stimulujícího α-melanocyty (α-MSH). Poté se buňky lysují hydroxidem sodným a dodecylsulfátem sodným. Melaninové signály se spočítají při 405 nm. Alternativně se k buňkám v kombinaci s inhibitory tyrosinasy přidá ^{14}C -DOPA. ^{14}C -melanin nerozpustný v kyselém prostředí se kvantifikuje pomocí čítače rozpadů. Hodnoty IC_{50} odrážejí inhibiční schopnost sloučenin při syntéze nového melaninu, která je stimulována α-MSH.

3. Zkouška s tyrosin kinasou (TK)

Zkouška s TK se provádí za použití purifikované tyrosin kinasové domény c-met, Erb-B2 nebo IGF-r. Při zkoušce se použije specifické protilátky proti fosforylovanému tyrosinovému zbytku. Kolorimetrické signály se generují pomocí křenové peroxidasy, která je konjugována s protilátkou.

4. Zkouška na modelu ekvivalentním lidské kůži

Směs lidských melanocytů a keratinocytů se pěstuje na rozhraní vzduch-kapalina. Tato tkáňová kultura vytvoří trojrozměrnou strukturu, která histologicky a mikroskopicky připomíná epidermis lidské kůže. Na povrch buněk se aplikují zkoušené sloučeniny, aby se napodobilo topické podávání léčiva. Buňky se sloučeninami (10 µM) se 3 dny inkubují, poté důkladně promyjí a lysují za účelem provedení zkoušky s OPA oxidasou.

5. Zkouška s IL-1 (interleukinem-1)

Pro hodnocení účinku sloučenin na sekreci IL-1 v modelovém ekvivalentu lidské kůže je možno použít zkoušky IL-1 α ELISA (R&D system). IL-1 α je prozáněťový cytokin, který se podílí na zánětu kůže indukovaném UV zářením.

6. Zkouška in vivo

Pro tuto zkoušku je možno použít černých nebo tmavě hnědých morčat s rovnoměrně zbarvenou kůží. Zvířatům se dvakrát denně, 5 dní v týdnu, celkem 4 až 8 týdnů podává zkoušená sloučenina obecného vzorce I (5% ve směsi ethanolu a propylenglykolu v poměru 70 : 30) a kontrolní vehikulum. Při této zkoušce se vizualizuje depigmentace kůže za použití 5% 4-cyklohexylresorcinolu nebo 5% 4-cyklopentylresorcinolu, jako zkoušených sloučenin.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Teploty tání uváděné v příkladech jsou nekorigovány. Spektra protonové nukleární magnetické resonance (^1H NMR) byly naměřeny pro roztoky v DMSO- d_6 a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu (TMS). Tvary píků jsou uváděny pod následujícími zkratkami: s – singlet, d – dublet, t – triplet, q – kvartet, m – multiplet a b – široký.

Příklady provedení vynálezu

25 Příklad 1

4-Cyklohexylresorcinol

Resorcinol (2,2 g, 20 mmol) a cyklohexanol (6,33 ml, 6 g, 60 mmol) se suspendují v 85% kyselině polyfosforečné (8 ml). Výsledná směs se 24 hodin zahřívá na 125 °C, kdy TLC ukáže, že výchozí látky byly zcela spotřebovány. Reakční směs se ochladí a rozdělí mezi vodu (50 ml) a diethylether (50 ml). Vodná vrstva se zahodí a organická vrstva se extrahuje roztokem hydroxidu sodného (2 x 50 ml, 2M). Bazický extrakt se promyje etherem (3 x 50 ml) a poté okyselí vodnou kyselinou chlorovodíkovou (120 ml, 2M). Organické složky se poté extrahují do diethyletheru (2 x 50 ml), extrakt se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a z filtrátu se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Hnědý olejovitý zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v poměru 1 : 2, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt ve formě špinavě bílé pevné látky (1,7 g, 44 %). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 – 1,34 (5H, m), 1,65 – 1,71 (5H, m), 2,67 – 2,75 (1H, m), 6,11 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,90 (1H, s), 9,00 (1H, s).

M/Z (ES-ve) 191,5 (M-H)

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

45 Příklad 2

4-Cyklopentylresorcinol

Titulní sloučenina se získá z cyklopentanolu a má formu bílé pevné látky.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ 1,34 – 1,75 (6H, m), 1,78 – 1,88 (2H, m), 3,06 (1H, kvintet, J = 9,5 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,91 (1H, s), 9,01 (1H, s)

M/Z (ES-ve) 177,5 (M-1)

Příklad 3

4-(1-Methyl-1-cyklopentyl)resorcinol

Titulní sloučenina se získá z 1-methylcyklopentanolu a má formu pevné látky.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -MeOH): δ 1,31 (3H, s), 1,74 – 1,89 (4H, m), 1,94 – 2,03 (4H, m), 6,33 – 6,34 (1H, m), 6,39 (1H, dd, $J = 2,5, 8,4$ Hz), 7,10 (1H, m)
M/Z (ES-ve) 191,6 (M-H)

10 Příklad 4

4-(1-Methyl-1-cyklohexyl)resorcinol

Titulní sloučenina se získá z 1-methylcyklohexanolu a má formu oranžového oleje. Uvedené údaje se týkají směsi konformerů v poměru 1 : 1.

- 15 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,20 – 1,80 (9H, m), 1,97 (3H, s), 2,60 – 3,00 (1H, m), 6,10 – 6,14 (1H, m), 6,22 – 6,70 (1H, m), 6,67 – 6,85 (1H, m), 8,89 – 8,90 (1H, m), 8,98 – 9,02 (1H, m)
M/Z (ES-ve) 411,6 (2M-H)

20 Příklad 5

4-Cykloheptylresorcinol

Titulní sloučenina se získá z cykloheptanolu a má formu oranžového oleje. Uvedené údaje se týkají směsi konformerů v poměru 1 : 1.

- 25 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 – 1,80 (12H, m), 2,60 – 2,90 (1H, m), 6,08 – 6,13 (1H, m), 6,20 – 6,22 (1H, m), 6,78 – 6,88 (1H, m), 8,86 – 8,87 (1H, m), 8,89 – 8,98 (1H, m)
M/Z (ES-ve) 205,5 (M-H)

30 Příklad 6

4-Cyklooktylresorcinol

Titulní sloučenina se získá z cyklooktanolu a má formu oranžového oleje. Uvedené údaje se týkají směsi konformerů v poměru 1 : 1.

- 35 ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,20 – 1,80 (14H, m), 2,68 – 3,00 (1H, m), 6,09 – 6,15 (1H, m), 6,21 – 6,23 (1H, m), 6,73 – 6,84 (1H, m), 8,80 – 8,83 (1H, m), 8,90 – 9,00 (1H, m)
M/T (ES-ve) 219,6 (M-H)

40 Příklad 7

Výsledky ze zkoušky in vivo

Zkouška se provádí za účelem stanovení depigmentačního účinku 4-cyklohexylresorcinolu a 4-cyklopentylresorcinolu výše popsaným způsobem (zkouška in vivo). 5% 4-cyklohexylresorcinol a 5% 4-cyklopentylresorcinol, oba ve směsi ethanolu a propylenglykolu v poměru 70 : 30, se odděleně aplikují na uši černých morčat. Depigmentace se stanoví odečtením světelné odrazivosti neošetřeného ucha od světelné odrazivosti ošetřeného ucha. Jak vyplývá z údajů v dále uvedené tabulce, obě zkoušené kompozice začaly snižovat pigmentaci u ošetřovaných uší 3 týdny po zahájení ošetřování. Depigmentační účinek je reversibilní a k částečné pigmentaci znovu dochází jeden týden po přerušení ošetřování.

50

Tabulka

Depigmentační účinek vybraných sloučenin^a

5 4-cyklohexylresorcinol:

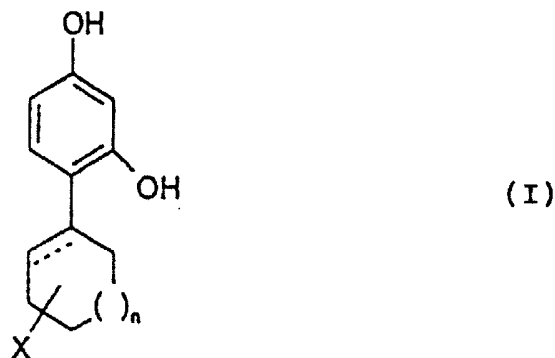
	Zvíře	Doba ošetřování (týdny)			1 týden po ukončení ošetřování
		3	6	8,5	
10	1A	13	8	6	*
	1B	0	0	7	1
	1C	14	14	19	*
	1D	3	7	7	0
	3B	15	12	10	6
15	3C	9	9	18	*
	3D	4	9	7	*

^aDepigmentace se stanoví jako změna světelné odrazivosti, která se vypočítá jako rozdíl (světelná odrazivost ošetřeného ucha) – (světelná odrazivost neošetřeného ucha). Kladné hodnoty indikují depigmentační účinek.

*euthanasie

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Topická farmaceutická kompozice zesvětľující kůži, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát resorcinolu obecného vzorce I



kde

X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylyskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

n představuje číslo 0 až 3; a

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

přičemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylyskupina nebo naftylyskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru

sestavajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;

nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl; v množství, které je účinné při zesvětlování kůže nebo snižování její pigmentace; a farmaceuticky vhodný nosič.

2. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

3. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

4. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexylresorcinol.

5. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

6. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

7. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentylresorcinol.

8. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

9. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

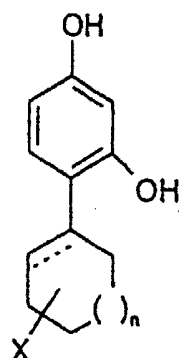
10. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje sluneční filtr.

11. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje resveratrol nebo jinou účinnou látku, která je antioxidantem.

12. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje retinovou kyselinu nebo derivát retinové kyseliny.

13. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje glykolovou kyselinu, trichloroctovou kyselinu nebo jiné činidlo pro peeling kůže.

14. Použití derivátů resorcinolu obecného vzorce I



(I)

kde

X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

n představuje číslo 0 až 3; a

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

přičemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;

a jejich farmaceuticky vhodných solí; v množství které je účinné pro zesvětlení kůže nebo snížení její pigmentace u člověka, pro výrobu léčiva pro zesvětlování kůže nebo snižování její pigmentace u člověka.

15. Použití podle nároku 14, kde léčivo je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

16. Použití podle nároku 14, kde léčivo je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

17. Použití podle nároku 14, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexyl-resorcinol.

18. Použití podle nároku 17, kde léčivo je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

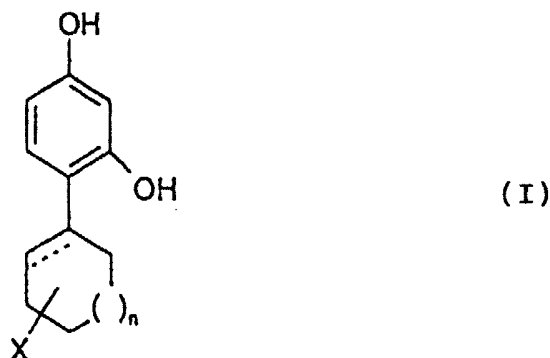
19. Použití podle nároku 17, kde léčivo je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

20. Použití podle nároku 14, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentyl-resorcinol.

21. Použití podle nároku 20, kde léčivo je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

22. Použití podle nároku 20, kde léčivo je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

23. Topická farmaceutická kompozice pro inhibici tyrosinasy u lidí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát resorcinolu obecného vzorce I



5 kde

X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylyskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

n představuje číslo 0 až 3; a

prerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

15 přičemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylyskupina nebo naftylyskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;

20 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl; v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinkinasy a farmaceuticky vhodný nosič.

24. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 23, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

25 25. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 23, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

30

26. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 23, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexylresorcinol.

27. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

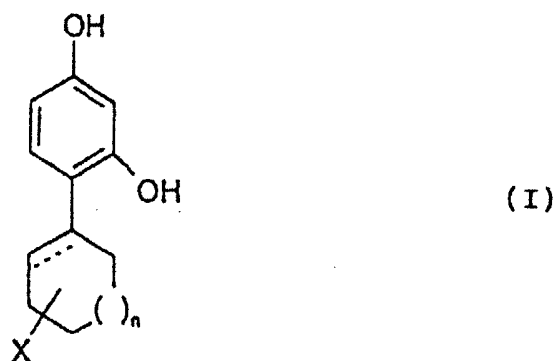
35

28. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

40

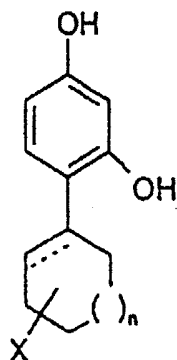
29. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 23, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentylresorcinol.

30. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
31. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 29, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
32. Použití derivátů resorcinolu obecného vzorce I



kde

- X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;
- n představuje číslo 0 až 3; a
- prerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;
- přičemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylyskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;
- a jejich farmaceuticky vhodných solí; v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinasy u člověka, pro výrobu léčiva pro inhibici tyrosinasy u člověka.
33. Použití podle nároku 32, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexyl-resorcinol.
34. Použití podle nároku 32, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentyl-resorcinol.
35. Topická farmaceutická kompozice pro zesvětlení kůže nebo snížení její pigmentace u člověka, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát resorcinolu obecného vzorce I



(I)

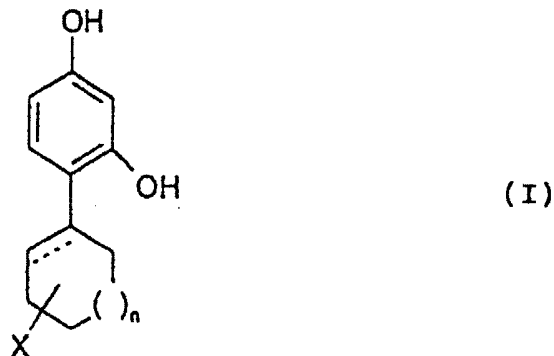
kde

- X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;
- n představuje číslo 0 až 3; a
- prerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;
- příčemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;
- nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl; v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinasy; a farmaceuticky vhodný nosič.
36. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 35, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
37. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 35, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
38. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 35, **vyznačující se tím**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexylresorcinol.
39. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 38, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
40. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 38, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
41. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 35, **vyznačující se tím**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentylresorcinol.

42. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 41, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.

5 43. Topická farmaceutická kompozice podle nároku 41, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.

44. Použití derivátů resorcinolu obecného vzorce I



10

kde

X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

15

n představuje číslo 0 až 3; a

20 přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

příčemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;

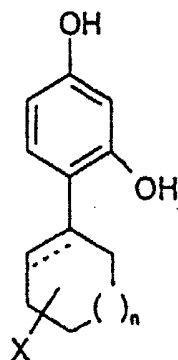
25

a jejich farmaceuticky vhodných solí; v množství, které je účinné pro inhibici tyrosinasy u člověka, pro výrobu léčiva pro zesvětlování kůže nebo snižování její pigmentace u člověka.

30 45. Použití podle nároku 44, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexyl-resorcinol.

46. Použití podle nároku 44, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentyl-resorcinol.

35 47. Topická nebo transdermální farmaceutická kompozice pro léčení zánětlivých poruch u člověka, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát resorcinolu obecného vzorce I

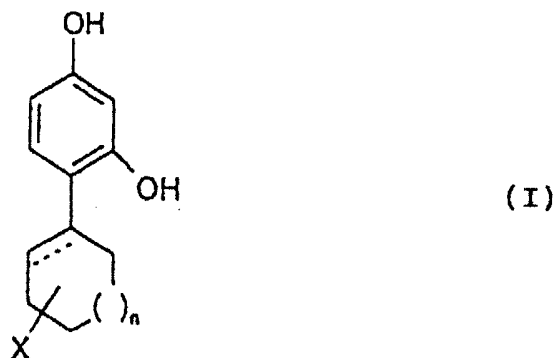


(I)

kde

- X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;
- n představuje číslo 0 až 3; a
- prerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;
- příčmež pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;
- nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl; v množství, které je účinné pro léčení takových poruch; a farmaceuticky vhodný nosič.
48. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
49. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
50. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexylresorcinol.
51. Farmaceutická kompozice podle nároku 50, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
52. Farmaceutická kompozice podle nároku 50, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
53. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentylresorcinol.

54. Farmaceutická kompozice podle nároku 53, **vyznačující se tím**, že je ve formě vodně alkoholického roztoku, emulze typu olej ve vodě, emulze typu voda v oleji, emulzního gelu nebo dvoufázového systému.
55. Farmaceutická kompozice podle nároku 53, **vyznačující se tím**, že je ve formě lotionu, krému, mléka, gelu, želé, pasty, masti, salves, masky, mikrokuliček, nanokuliček nebo vesikulární disperze.
56. Použití derivátů resorcinolu obecného vzorce I



10

kde

- X představuje vodík; skupinu OR^1 , kde R^1 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu $OCOR^2$, kde R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylskupinu; halogen; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; skupinu SR^3 , kde R^3 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části; nebo skupinu NHR^1 , kde R^1 má výše uvedený význam;

15

n představuje číslo 0 až 3; a

20

přerušovaná čára představuje případnou dvojnou vazbu;

přičemž pod pojmem „aryl“ se rozumí fenylskupina nebo naftylskupina popřípadě substituovaná jedním nebo více, až do počtu vazebných míst, substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z halogenu, alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nitroskupiny, kyanoskupiny a trifluormethylskupiny;

25

a jejich farmaceuticky vhodných solí; v množství, které je účinné pro léčení zánětlivých poruch u člověka, pro výrobu léčiva pro léčení zánětlivých poruch u člověka.

30

57. Použití podle nároku 56, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklohexyl-resorcinol.

58. Použití podle nároku 56, kde derivátem resorcinolu obecného vzorce I je 4-cyklopentyl-resorcinol.

35

Konec dokumentu
