

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.09.2003**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.09.2002 21.01.2003**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/951572 2003/900236**
(33) Země priority: **AU AU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.08.2005**
(Věstník č. 8/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/AU2003/001265**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2004/026274**

(21) Číslo dokumentu:

2005-181

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/12
A 61 K 31/35
A 61 K 31/353
A 61 K 31/40
A 61 K 31/475

- (71) Přihlašovatel:
NOVOGEN RESEARCH PTY LTD, North South
Wales, AU
- (72) Původce:
Kelly Graham Edmund, New South Wales, AU
Husband Alan, New South Wales, AU
Walker Cath, New South Wales, AU
- (74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha, a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4,
14021

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčba stárnutí pokožky vlivem světla a
aktinického poškození pokožky**

- (57) Anotace:
Popisuje se použití equolu, dehydroequolu a dalších isoflav-3-enů pro prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození pokožky. Přihláška popisuje také způsoby léčby těchto stavů.

Léčba stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození pokožky

Oblast techniky

Příhláška se týká použití sloučenin odvozených od isoflavonoidové kruhové struktury obecně a zejména equolu a dehydroequolu pro prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození.

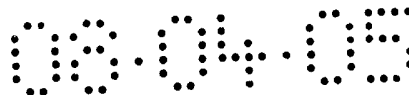
Dosavadní stav techniky

Poškození DNA v buňkách pokožky je obzvláště důležité pro lidské zdraví, neboť může mít závažné důsledky pro vzhled pokožky a její zdravotní stav, zejména pak pro rakovinu kůže. K poškození DNA dochází, pokud procházejí ultrafialové (UV) složky slunečního světla (zejména UV-B a UV-C) až do spodní vrstvy epidermis. Při svém průchodu skrz epidermis způsobuje UV záření změny v řetězcích DNA v genomech všech buněk pokožky. Tyto změny jsou známy jako pyrimidinové dimery a jsou za normálních podmínek automaticky opravovány specializovanými jadernými enzymy, jako jsou endonukleasy. Kompletní oprava trvá zhruba 2 až 3 dny. Oprava zahrnuje vystřížení postiženého úseku a včlenění nového úseku. K poškození DNA způsobenému UV-indukovaným oxidativním stresem dochází během 3 dnů, přičemž je tento stres výsledkem dlouhé komplexní kaskády, při které dochází ke vzniku reaktivních radikálů kyslíku.

Toto poškození DNA může vyvolat mnoho potenciálně škodlivých následků, zejména při opakovaném vystavování slunečnímu záření, k němuž dochází po mnoho let. Tyto následky zahrnují malou část špatně opravených dimerů, které jsou predispozicí pro mutagenní poškození, zvláště pokud ke špatné opravě dojde v důležitých genech kontrolujících kvalitu, jako je p53. Má se za to, že akumulace těchto špatně opravených genů během života je hlavním predispozičním faktorem pro rakovinu kůže.

Následky UV-indukovaného poškození DNA v pokožce nebo další UV-indukované poškození pokožky mohou být asociovány se stárnutím pokožky vlivem světla, aktinickým poškozením a karcinogenezí. Tyto pojmy mívají obvykle následující význam:

1. Stárnutím pokožky vlivem světla se rozumí proces urychleného stárnutí pokožky vystavené slunečnímu záření. Ten zahrnuje jemné rýhy a vrásky, pihy, zežloutnutí pokožky, deformaci pokožky, dilataci kapilár (*telangiectasis*), třesňově červené skvrny (*angiomas*) a suchý vzhled pleti.
2. Aktinické poškození odkazuje na pre-maligní nebo benigní růst pokožky a zahrnuje léze, jako jsou sluneční keratózy nebo aktinické keratózy.



3. Rakovinou kůže jsou myšleny léze s maligním potenciálem, které zahrnují bazocelulární karcinom, Bowenovu chorobu (spinobazocelulární karcinom in situ), spinobazocelulární karcinom a melanom.

Použití protizánětlivých látek, rehydratace pokožky, injekce kolagenu, chirurgie a abraze pokožky jsou jen některé příklady z mnoha kosmetických produktů a procedur, které jsou používány s cílem napravit následky stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození.

Strategie, která by umožňovala ochranu DNA a/nebo její opravu, by měla několik důležitých přínosů. Zaprvé, zkrácením času potřebného k provedení opravy DNA by došlo ke snížení patologických následků. Zadruhé, opravné procesy by byly účinnější s menší pravděpodobností špatné opravy. Přínos této strategie je potvrzen použitím lokální aplikace endonukleas pacientům s genetickým onemocněním xeroderma pigmentosum. Jedinci s touto chorobou nemohou produkovat endonukleasy, čímž se u nich vysoce zvyšuje riziko maligní rakoviny kůže a stárnutí pokožky vlivem slunečního světla. Aplikace exogenních endonukleas do pokožky těchto jedinců u nich významně snižuje riziko rakoviny kůže a ovlivňuje i stárnutí pokožky vlivem světla. Zatřetí, zvyšováním produkce sloučenin schopných zachycovat volné radikály v pokožce by byla DNA ochráněna před lézemi způsobenými oxidativním stresem, které vznikají v odpovědi na vystavení UV záření.

Předpokládá se, že jisté sloučeniny včetně equolu mohou mít schopnost zabraňovat nástupu některých symptomů stárnutí pokožky (US Patent 6 060 070, Gorbach). Tento patent se zabývá přirozeným procesem stárnutí, které se týká všech tkání v těle a může být spojeno se snižující se funkcí estrogenu se zvyšujícím se věkem. Snížený obsah kolagenu a snížený počet elastinových vláken v pokožce vlivem úbytku estrogenu jsou považovány za primární faktory způsobující stařecké vrásky. Přirozené stárnutí je odlišným jevem od stárnutí pokožky vlivem světla.

Přihlašovatelé vynálezu nyní zjistili, že sloučeniny podle této přihlášky, jmenovitě equol, dehydroequol a další isoflav-3-enové a isoflavanové sloučeniny, překvapivě navozují opravu pyrimidinových dimerů a snižují léze oxidativního stresu v pokožce, pokud jsou aplikovány na pokožku nebo podávány orálně nebo parenterálně. Bylo naprosto neočekávané, že sloučeniny podle této přihlášky navozují opravu DNA. Bylo také překvapující, že navozují opravu a ochranu DNA a že mohly by být použity pro prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození pokožky.

V souladu s prvním aspektem tohoto vynálezu je zde uvedeno použití equolu, dehydroequolu nebo dalších isoflav-3-enových nebo isoflavanových sloučenin pro prevenci

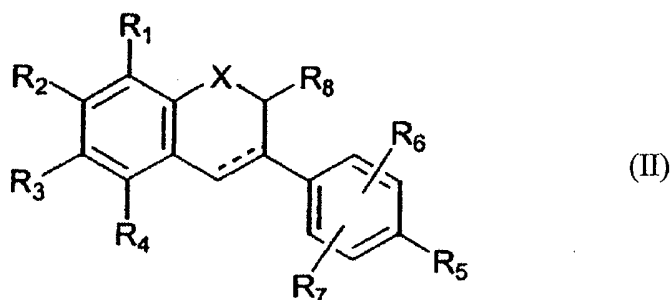
a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla u osob vystavených UV záření. Stárnutí pokožky vlivem světla zahrnuje rýhy, vrásky, pihy, zežloutnutí pokožky, deformaci pokožky, dilataci kapilár, třešňově červené skvrny a suchý vzhled pleti.

Podle dalšího aspektu vynálezu je zde uvedeno použití sloučenin uvedených v tomto vynálezu pro prevenci a/nebo léčbu aktinického poškození. Aktinické poškození zahrnuje sluneční keratózy nebo aktinické keratózy.

V souladu s dalším aspektem tohoto vynálezu je zde uveden způsob prevence a/nebo léčby stárnutí pokožky vlivem světla u osob vystavených UV záření, při kterém je těmto osobám podáván přípravek obsahující jednu nebo více sloučenin ze skupiny obsahující equol, dehydroequol nebo další isoflav-3-enové nebo isoflavanové sloučeniny ve směsi s jedním nebo několika vhodnými nosiči a/nebo excipienty.

V souladu s dalším aspektem tohoto vynálezu je zde uveden způsob prevence a/nebo léčby aktinického poškození, při kterém je těmto osobám podáván přípravek obsahující jednu nebo více sloučenin ze skupiny obsahující equol, dehydroequol nebo další isoflav-3-enové nebo isoflavanové sloučeniny ve směsi s jedním nebo několika vhodnými nosiči a/nebo excipienty.

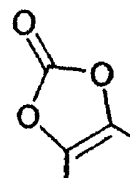
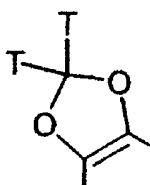
Isoflav-3-enové nebo isoflavanové sloučeniny mohou být znázorněny obecným vzorcem II:



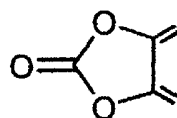
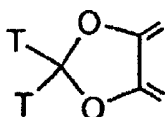
kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkoxyaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu, nebo jsou

R_3 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_1 a R_2 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z

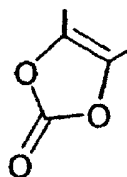
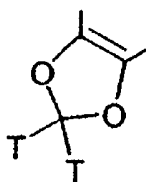


R_1 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_2 a R_3 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



nebo

R_1 a R_2 takové, jak byly definovány výše, a R_3 a R_4 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



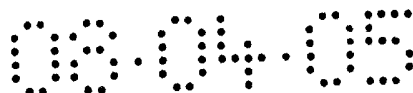
a kde

R_5 , R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu,

R_8 je vodík, hydroxyl, alkyl, aryl, amino, thio, $NR_{11}R_{12}$, $CONR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl nebo aminokyselina, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je vodík, alkyl, haloalkyl, aryl nebo arylalkyl,

R_9 je alkyl, haloalkyl, aryl, arylalkyl, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo $Si(R_{15})_3$, kde každý radikál R_{15} je nezávisle na sobě vybrán ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl,

R_{10} je vodík, alkyl, haloalkyl, amino skupina, aryl, arylalkyl, aminokyselina, alkylamino nebo dialkylamino skupina,



R_{11} je vodík, alkyl, arylalkyl, alkenyl, aryl, aminokyselina, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je takový, jaký byl definován výše,

R_{12} je vodík, alkyl nebo aryl, nebo

R_{11} a R_{12} společně s dusíkovým atomem, ke kterému jsou tyto radikály připojeny, tvoří pyrolidinyl nebo piperidinyl,

kresba „ ” znázorňuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu, s výhodou dvojnou vazbu,

T je nezávisle na sobě vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl, a

X je kyslík, NR_{12} nebo síra, s výhodou kyslík,

a to včetně farmaceuticky přijatelných solí a derivátů těchto sloučenin.

Výhodné sloučeniny s obecným vzorcem II jsou equol a dehydroequol.

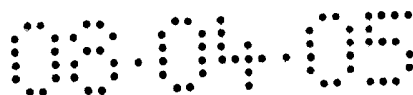
Většina lidí, včetně dětí, dospívajících, dospělých a starších osob, je vystavena UV záření a slunečnímu světlu. Ve skutečnosti je hlavním zdrojem UV záření, kterému je pokožka vystavena, sluneční světlo. Předpokládá se, že pro většinu lidí by bylo přínosem použití sloučenin podle této přihlášky.

Sloučeniny podle této přihlášky zabraňují nebo léčí stárnutí pokožky vlivem světla a aktinické poškození. Sloučeniny podle této přihlášky dále zvyšují rychlost i míru opravy DNA a ochranu pokožky.

Sloučeniny podle této přihlášky mohou být podávány lokálně, orálně nebo parenterálně, nebo dalšími možnostmi aplikování.

S výhodou jsou přípravky obsahující jednu nebo více sloučenin podle této přihlášky aplikovány na pokožku před, během nebo po vystavení UV nebo slunečnímu záření. Například mohou být tyto přípravky ve formě krému, včetně obličejového nebo tělového krému, plet'ové vody, kosmetického přípravku a podobných. Například mohou být sloučeniny podle této přihlášky jednoduše smíchány, přimíchány nebo vmíchány k vhodným nosičům nebo bázím, aby vznikly přípravky vhodné pro aplikaci na pokožku.

Sloučeniny s obecným vzorcem II mohou být obecně používány v množstvích od 20 μ g do 500 mg/kg tělesné váhy osoby. Lokálně aplikovatelné přípravky mohou obsahovat sloučeniny s obecným vzorcem II v množstvích vyjádřených pomocí hmotnostních procent (% w/w), například 0,01 až 60 hmotnostních %, zbytek pak tvoří nosiče a/nebo excipienty a/nebo standardní složky používané v dermatologicky vhodných přípravcích, které jsou známy v oboru.



Sloučeniny podle této přihlášky mají preventivní a/nebo léčebné použití, jaké bylo popsáno výše. Sloučeniny fungují preventivně tak, že snižují, inhibují nebo obecně zabraňují stárnutí pokožky vlivem světla u osob vystavených UV záření a aktinickému poškození. Sloučeniny podle této přihlášky jsou užitečné při léčbě dříve zmíněných stavů tím, že poskytují lepší výsledky u osob, u kterých došlo ke vzniku jednoho nebo více těchto stavů. Sloučeniny podle této přihlášky mohou být považovány jak za preventivní, tak za léčebné pro výše zmíněné stavy, protože zabraňují nebo snižují stárnutí pokožky vlivem světla nebo aktinické poškození nebo rakoviny kůže, a současně také léčí uvedené stavy.

Přihlašovatelé zjistili, že sloučeniny podle tohoto vynálezu navozují opravu DNA. K navození opravy DNA může docházet několika způsoby: zvýšením rychlosti opravy cyklobutanových pyrimidinových dimerů (CPD), snížením exprese proteinu p53 a/nebo zvýšením tvorby metalothioneinu (MT). Tyto účinky mohou být zodpovědné za prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla a aktinického poškození (díky zlepšování zdravotního stavu pokožky) a za prevenci poškození buněk pokožky.

Tvorba CPD je považována za důležitý letální a mutagenní důsledek expozice UV záření (Mitchell et al, 1989; Liardet, et al, 2000). Na živočišných modelech byla ukázána nepřímá závislost mezi opravou CPD v epidermis a rakovinou kůže (Young et al, 1996). Protein p53 (p53) je exprimován po poškození DNA UV zářením. p53 je transkripční faktor, který blokuje progresi buněčného cyklu z G1 fáze do S fáze, čímž zabraňuje replikaci poškozené DNA (Campbell et al, 1993). Protein p53 může působit jako agens vyvolávající nádory (Murphey et al, 2001).

Tento vynález bude popsán s odkazem na následující nelimitující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

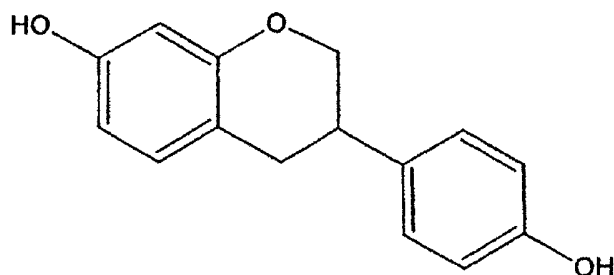
Equol se aplikuje na pokožku pěti lidských dobrovolníků okamžitě po UV ozáření a následně po 4 a 6 hodinách. 24 hodin po UV ozáření se změří produkce MT. Plet'ová voda neobsahující equol se použije jako kontrola. Tento experiment dokumentuje, že equol způsobuje statisticky signifikantní ($p=0,469$) zvýšení hladiny MT v bazální vrstvě ozářené pokožky (24 hodin po UV ozáření) v porovnání s neozářenou bazální vrstvou pokožky (před ozářením UV). Nosič sám o sobě statisticky nezmění hladinu MT v bazální vrstvě ozářené pokožky v porovnání s neozářenou bazální vrstvou pokožky.

Je možné též pozorovat snížení zvrásnění pokožky, kapilární dilatace a vysušení pokožky.

Příklad 2

Cyklobutanové pyrimidinové dimery (CPD):

Tvorbu CPD, ke které dochází okamžitě po expozici UV záření (Viv Reeve, *osobní komunikace*), nelze ovlivnit žádnou terapeutickou látkou aplikovanou až po ozáření UV světlem. Avšak rychlost opravy CPD může být zvýšena pomocí equolu. Jestliže k tomu dochází, bude v pokožce ošetřené equolem pozorován menší počet CPD než v pokožce ošetřené pouze nosičem.



Equol (CAS No. 531-95-3)

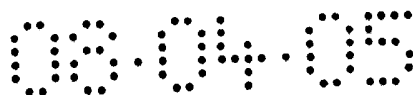
V neozářené pokožce lidského dobrovolníka se nachází málo CPD, dle očekávání dochází ke zvýšení jejich počtu 10 minut po expozici UV záření. U lidského jedince ošetřeného equolem se zjistí nižší procento CPD-pozitivních epidermálních buněk.

Nižší hladiny CPD mohou být spojovány s prevencí a/nebo léčbou rýh, vrásek, pih, zežloutnutí pokožky, deformací pokožky, dilatací kapilár, třeshnově červených skvrn, suchého vzhledu pleti, slunečních keratóz nebo aktinických keratóz.

Příklad 3

Neosrstěné myši, kterým byl aplikován equol nebo dehydroequol před nebo po chronické expozici UV záření, vykazují menší tloušťku pokožky než myši, kterým tyto látky nebyly aplikovány. Silnější vrstva pokožky může být asociována s vráskami, kapilární dilatací v pokožce a suchostí pokožky, stejně jako s aktinickým poškozením.

V této specifikaci a v patentových nárocích, které následují, pokud z kontextu nevyplývá jinak, ze slova „obsahovat“ nebo jeho obměn, jako jsou „obsahuje(i)“ nebo



“obsahující“, vyplývá, že zahrnují specifikovaný celek nebo krok nebo skupinu celků nebo kroků, ale nevylučují žádný další celek nebo krok nebo skupinu celků nebo kroků.

Průmyslová aplikovatelnost

Sloučeniny podle této přihlášky zabraňují nebo léčí stárnutí pokožky vlivem světla a aktinické poškození. Sloučeniny podle této přihlášky mohou být podávány lokálně, orálně nebo parenterálně, nebo dalšími možnostmi aplikování. S výhodou jsou přípravky obsahující jednu nebo více sloučenin podle této přihlášky aplikovány na pokožku před, během nebo po vystavení UV nebo slunečnímu záření. Například mohou být tyto přípravky ve formě krému, včetně obličejového nebo tělového krému, pleťové vody, kosmetického přípravku a podobných.

Odkazy v této specifikaci na jakékoliv předchozí znalosti oboru nejsou a neměly by být brány jako poděkování nebo jakákoliv forma nápovědy, protože tyto předchozí znalosti oboru tvoří součást všeobecné znalosti v Austrálii.

Odkazy

Campbell, C., Quinn, A. G., Angus, B., Farr, P. M. and Rees, J. L. (1993) „Wavelength specific patterns of p53 induction in human skin following exposure to UV radiation“ *Cancer Research* **52**(12): 2697-9

Hanada, K., Baba, T., Hashimoto, I., Fukui, R. and Watanabe, S. (1992) „Possible role of cutaneous metallothionein in protection against photo-oxidative stress-epidermal localization and scavenging activity for superoxide and hydroxyl radicals“ *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* **9**(5): 209-13

Liardet, S., Scaletta, C., Panizzon, R., Hohlfield, P. and Laurent-Applegate, L. (2001) “Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: Difference between UVB + UVA and UVA alone sunscreens” *Journal of Investigative Dermatology* **117**: 1437-1441

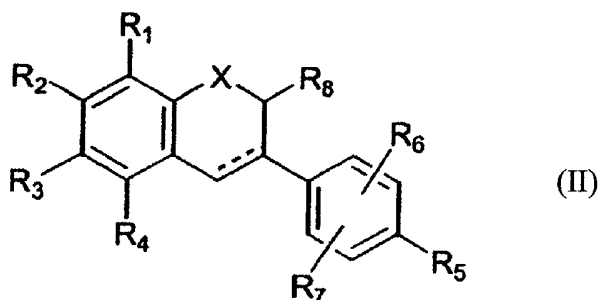
Mitchell, D. L. and Nairn, R. S. (1989) “The biology of the (6-4) photoproduct” *Photochemistry & Photobiology* **49**(6): 805-19

Murphey, R., Young, A. R., Wulf, H. C., Kulms, D. and Schwarz, T. (2001) „The molecular determinants of sunburn cell formation“ *Experimental Dermatology* **10**(3): 155-60

Young, A. R., Chadwick, C. A., Harrison, G. I., Hawk, J. J., Nikaido, O. and Potten, C. S. (1996) „The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II“ *Journal of Investigative Dermatology* **106**(6): 1307-13

PATENTOVÉ NÁROKY

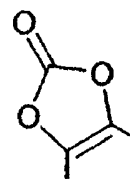
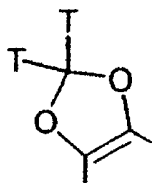
1. Použití sloučenin s obecným vzorcem II pro prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla nebo aktinického poškození pokožky asociovaného s expozicí UV záření, kde zmíněné sloučeniny s obecným vzorcem II zahrnují



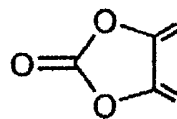
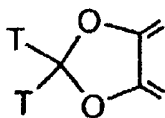
kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkoxyaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu, nebo jsou

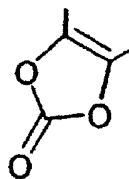
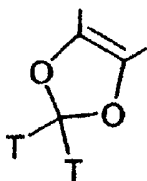
R_3 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_1 a R_2 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



R_1 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_2 a R_3 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



nebo jsou R_1 a R_2 takové, jak byly definovány výše, a R_3 a R_4 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



a kde

R_5 , R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu,

R_8 je vodík, hydroxyl, alkyl, aryl, amino, thio, $NR_{11}R_{12}$, $CONR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl nebo aminokyselina, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je vodík, alkyl, haloalkyl, aryl nebo arylalkyl,

R_9 je alkyl, haloalkyl, aryl, arylalkyl, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo $Si(R_{15})_3$, kde každý radikál R_{15} je nezávisle na sobě vybrán ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl,

R_{10} je vodík, alkyl, haloalkyl, amino skupina, aryl, arylalkyl, aminokyselina, alkylamino nebo dialkylamino skupina,

R_{11} je vodík, alkyl, arylalkyl, alkenyl, aryl, aminokyselina, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je takový, jaký byl definován výše,

R_{12} je vodík, alkyl nebo aryl, nebo

R_{11} a R_{12} společně s dusíkovým atomem, ke kterému jsou tyto radikály připojeny, tvoří pyrolidinyl nebo piperidinyl,

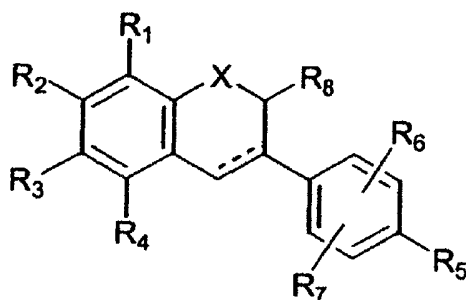
kresba „ $\equiv$ ” znázorňuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu, s výhodou dvojnou vazbu,

T je nezávisle na sobě vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl, a

X je kyslík, NR_{12} nebo síra, s výhodou kyslík,

a to včetně farmaceuticky přijatelných solí a derivátů těchto sloučenin.

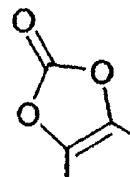
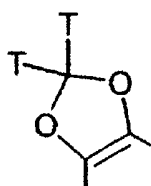
2. Použití sloučenin s obecným vzorcem II podle předcházejícího nároku 1 pro prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla zahrnujícího rýhy, vrásky, pihy, zežloutnutí pokožky, deformace pokožky, dilataci kapilár, třešňově červené skvrny a suchý vzhled.
3. Použití sloučenin s obecným vzorcem II podle předcházejícího nároku 1 pro prevenci a/nebo léčbu aktinického poškození zahrnujícího sluneční keratózy nebo aktinické keratózy.
4. Použití sloučenin s obecným vzorcem II podle předcházejícího nároku 1, kde tyto sloučeniny obecného vzorce II zahrnují equol nebo dehydroequol.
5. Způsob prevence a/nebo léčby stárnutí pokožky vlivem světla nebo aktinického poškození pokožky vyznačující se tím, že je osobám podávána jedna nebo více látek s obecným vzorcem II



kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkoxyaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu, nebo jsou

R_3 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_1 a R_2 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



R_1 a R_4 takové, jak byly definovány výše, a R_2 a R_3 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



nebo jsou R_1 a R_2 takové, jak byly definovány výše, a R_3 a R_4 společně s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou tyto radikály připojeny, tvoří pětičlenný kruh vybraný z



a kde

R_5 , R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující vodík, hydroxyl, OR_9 , $OC(O)R_{10}$, $OS(O)R_{10}$, CHO , $C(O)R_{10}$, $COOH$, CO_2R_{10} , $CONR_{11}R_{12}$, alkyl, haloalkyl, arylalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, thio, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro nebo halo skupinu,

R_8 je vodík, hydroxyl, alkyl, aryl, amino, thio, $NR_{11}R_{12}$, $CONR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl nebo aminokyselina, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je vodík, alkyl, haloalkyl, aryl nebo arylalkyl,

R_9 je alkyl, haloalkyl, aryl, arylalkyl, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo $Si(R_{15})_3$, kde každý radikál R_{15} je nezávisle na sobě vybrán ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl,

R_{10} je vodík, alkyl, haloalkyl, amino skupina, aryl, arylalkyl, aminokyselina, alkylamino nebo dialkylamino skupina,

R_{11} je vodík, alkyl, arylalkyl, alkenyl, aryl, aminokyselina, $C(O)R_{13}$, kde R_{13} je takový, jaký byl definován výše, nebo CO_2R_{14} , kde R_{14} je takový, jaký byl definován výše,

R_{12} je vodík, alkyl nebo aryl, nebo

R_{11} a R_{12} společně s dusíkovým atomem, ke kterému jsou tyto radikály připojeny, tvoří pyrrolidinyl nebo piperidinyl,

kresba „====” znázorňuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu, s výhodou dvojnou vazbu,

T je nezávisle na sobě vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl nebo aryl, a

X je kyslík, NR₁₂ nebo síra, s výhodou kyslík,

a to včetně farmaceuticky přijatelných solí a derivátů těchto sloučenin.

6. Způsob prevence a/nebo léčby podle předcházejícího nároku 5, vyznačující se tím, že tyto sloučeniny obecného vzorce II zahrnují equol a dehydroequol.
7. Způsob prevence a/nebo léčby podle předcházejícího nároku 5 vyznačující se tím, že se jedná o prevenci a/nebo léčbu stárnutí pokožky vlivem světla zahrnujícího rýhy, vrásky, pihy, zežloutnutí pokožky, deformaci pokožky, dilataci kapilár, třešňově červené skvrny a suchý vzhled.
8. Způsob prevence a/nebo léčby podle předcházejícího nároku 5 vyznačující se tím, že se jedná o prevenci a/nebo léčbu aktinického poškození zahrnujícího sluneční keratózy nebo aktinické keratózy.
9. Způsob prevence a/nebo léčby podle předcházejícího nároku 5 vyznačující se tím, že jedna nebo více sloučenin s obecným vzorcem II jsou podávány orálně, parenterálně nebo lokálně, a to před a/nebo po expozici pokožky.