Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-20443

54. **TITULO** COMPOSICION DE RESORCINOL

NUEVO TITULO: DERIVADO DE RESORCINOL 4-[2,4-DIHIDROXIFENIL

CICLOHEXANOL.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/045

71. **SOLICITANTE** PFIZER INC.

DOMICILIO 235 East 42nd Street, New York, Estado de New York, Estados Unidos de Ameri

74. **APODERADO** CARLOS ROJAS

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** MARZO 22, 2000

207037 24

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

22 MAR. 2000

20443

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CORRESPONDENCIA

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER INC.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00020443 00000000 Folios: 75
Fecha (AMD): 2000-03-22 13:59:42
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 20443

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: Estado de New york

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): ERIC WILLIAM COLLINGTON

Identificación

Dirección

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPOSICION DE RESORCINOL.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Marzo 22, 1999	60/125,553

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 14.575	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos Sustitucion Fd/10 75	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

20443

NIT : 800176389-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00020443 00000000 Folios: 75

Fecha (AMD): 2000-01-22 18:59:42

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 445

FECHA : ENERO 4 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00024-9	871962	04/01/2000	$2,815,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	$55,000.00
		TOTAL : $	$55,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

20443

NIT : 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00320443 00000000 Folios: 75

Fecha (AMD): 2000-03-22 18:59:42

Tramite : 022 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 6,514

FECHA : ENERO 28 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-7	374222	28/01/2000	16,575,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	51005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	09 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RECIBIDO

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Noviembre 30, 1999

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

NO. DE SOLICITUD: 60/125,553

FECHA DE PRESENTACION: *22 de Marzo de 1999*

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

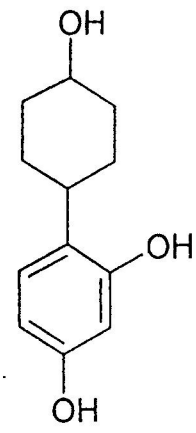
Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]
W. MONTGOMERY
Oficial de Certificación

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un protector solar.

3. Composición según la reivindicación 1, que comprende además resveratrol u otro agente activo que sea un antioxidante.

4. Composición según la reivindicación 1, que

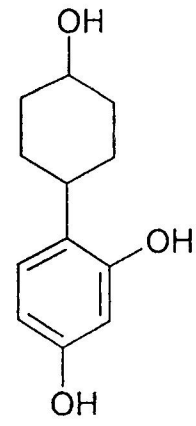
comprende además ácido retinoico o un derivado del ácido retinoico.

5. Composición según la reivindicación 1, que comprende además ácido glicólico, ácido tricloroacético u otro agente exfoliante de la piel.

6. Composición según la reivindicación 1, que está en forma de una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

7. Composición según la reivindicación 1, que está en forma de una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

8. Un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



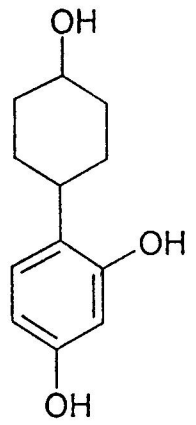
I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, siendo dicha canidad eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

11. Una composición farmacéutica tópica para inhibir la tirosinasa en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

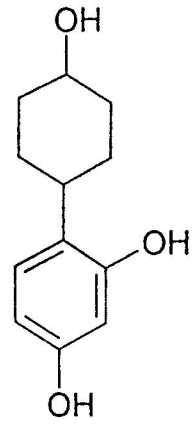
o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Composición según la reivindicación 11, que está en forma de una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

13. Composición según la reivindicación 11, que está en forma de una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

14. Un procedimiento para inhibir la tirosinasa en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

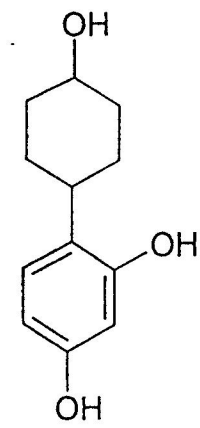
o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo se formula como una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

17. Una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I

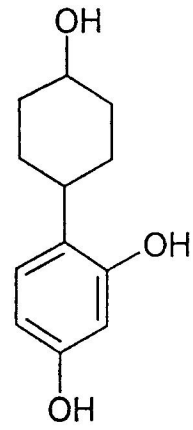


I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende

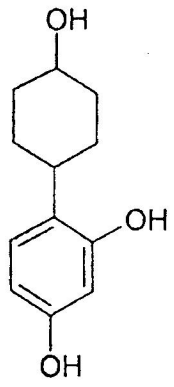
administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

19. Una composición farmacéutica tópica o transdérmica para tratar un trastorno inflamatorio o caspa en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I

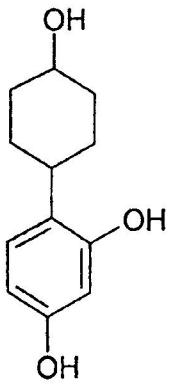


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para tratar dicho trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Composición según la reivindicación 19, en la que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

21. Un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio o caspa en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I

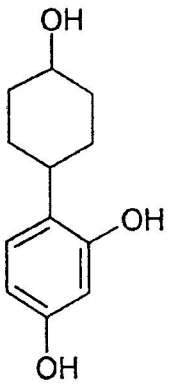


I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para tratar dicho trastorno.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

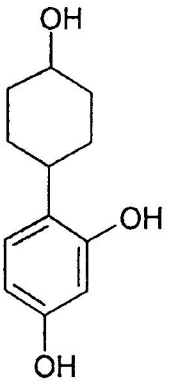
23. Una composición farmacéutica tópica o transdérmica para tratar un trastorno inflamatorio en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

PA 179553

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 30, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/125,553***
FILING DATE: ***March 22, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery

W. MONTGOMERY
Certifying Officer

jc645 U.S. PTO
03/22/99

A/PROV

JC549 U.S. PTO
60/125553
03/22/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10580	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Collington	Eric	W.	Birmingham, England

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

RESORCINOL COMPOSITION

CORRESPONDENCE ADDRESS

Dr. Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Fl.
New York, NY 10017-5755

STATE	New York	ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 12 ☒ Claim(s) Number of Pages 5

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract 1 page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ ☒	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Alan L. Koller DATE: March 22, 1999

TYPED or PRINTED NAME Alan L. Koller REGISTRATION NO: 37,371 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EL162027023US

RESORCINOL COMPOSITION

The present invention relates to the use of a resorcinol derivative, *i.e.*, 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, as a skin lightening agent.

The terms "lightening agent" and "depigmentation agent" are used interchangeably throughout this document.

Skin color in humans arises from a complex series of cellular processes that are carried out within a unique population of cells called melanocytes. Melanocytes are located in the lower part of the epidermis, and their function is to synthesize a pigment, melanin, which protects the body from the damaging effects of ultraviolet radiation.

When skin is exposed to ultraviolet radiation, such as that contained in sunlight, melanocytes increase their synthesis of melanin. Melanin is deposited in melanosomes, which are vesicles found within the cell. The melanosomes are extruded from the cell and carried to the surface of the skin by keratinocytes, which internalize the melanin containing melanosomes. The end result is that the visible layers of the skin exhibit a brown color typically known as a "tan". The darkness of the color observed in the skin is proportionate to the amount of melanin synthesized by melanocytes and transferred to the keratinocytes.

The mechanism by which skin pigmentation is formed, *i.e.*, melanogenesis, is particularly complex and schematically involves the following main steps: Tyrosine→L-Dopa→Dopaquinone→Dopachrome→Melanins. The first two reactions in this series are catalyzed by the enzyme tyrosinase. The activity of tyrosinase is promoted by the action of α-melanocyte stimulating hormone or UV rays to have melanin eventually formed as chromatism in the skin. It is well established that a substance has a depigmenting effect if it acts directly on the vitality of the epidermal melanocytes where melanogenesis normally occurs and/or if it interferes with one of the stages in melanin biosynthesis. The active compounds that are employed in the various methods and compositions of this invention inhibit tyrosinase and thus inhibit or decrease melanin biosynthesis.

There is a strong demand for agents that enable acquired deposition sites, such as spots or freckles, to be restored to a normal skin color. For this purpose, a variety of agents and methods have been developed and put on the market. Examples of such methods are (a) a method wherein vitamin C (L-ascorbic acid) having good reducing ability is administered orally in large amounts, (b) a method wherein glutathione is administered parenterally; (c) a method wherein a peroxide, such as hydrogen peroxide, zinc peroxide, sodium peroxide and the like, which is believed to have the bleaching action of melamine, is administered: and (d) a method wherein vitamin C or cysteine is administered topically in the form of an ointment, cream, lotion or the like. Vitamin C has a problem with respect to stability and becomes so

unstable in water-containing systems that they will cause changes in odor and color. Thiol compounds such as glutathione and cysteine do not exhibit a satisfactory depigmental effect since the development of the effect is very slow.

The substances in widest use at the present time as depigmentors are, in particular, hydroquinone and its derivatives, particularly its ethers such as hydroquinone monomethyl ether. These compounds, while effective, are known to produce side effects that can be dangerous. Hydroquinone, use of which is limited to a concentration of 2%, is both irritating and cytotoxic to the melanocyte.

United States Patent 4,526,179 refers to certain hydroquinone fatty esters that have good activity and are less irritating and more stable than hydroquinone.

Japanese Patent Application No. 27909/86 refers to other hydroquinone derivatives that do not have the drawbacks of hydroquinone but that have relatively poor efficacy.

United States Patent 5,449,518 refers to 2,5-dihydoxyphenyl carboxylic acid derivatives as skin depigmentation agents.

European Patent Application EP 341,664A1 refers to certain resorcinol derivatives as tyrosinase inhibitors and skin depigmentation agents.

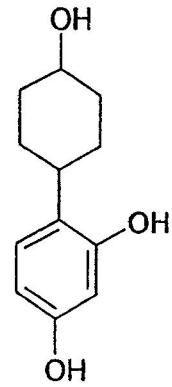
The use of topical depigmention agents that have good efficacy and are harmless is particularly desirable for treating the following: regional hyperpigmentation caused by melanocytic hyperactivity, such as idiopathic melasma occurring either during pregnancy (mask of pregnancy or chloasma) or secondary to estrogen-progesterone contraception; local hyperpigmentation caused by benign melanocytic hyperactivity and proliferation such as lentigo senilis or liver spots; accidental hyperpigmentation such as postlesional photosensitization and scarring; and certain forms of leukoderma such as vitiligo where, if the injured skin cannot be repigmented, the residual zones of normal skin are depigmented to impart a homogeneous white color to the entire skin.

The compound of formula I, *i.e.*, 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, and its pharmaceutically acceptable salts, which are used in the various methods and compositions of this invention, are useful in the treatment of the foregoing dermatological conditions as well as other dermatological conditions, some of which are referred to later in this document, for which the subject being treated desires, for medicinal or cosmetic purposes, to lighten or reduce the pigmentation of the skin affected by the condition.

4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, and its pharmaceutically acceptable salts, are also useful for the treatment of inflammatory disorders such as psoriasis and acne, and for the treatment of dandruff.

Summary of Invention

The invention relates to use of the compound 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, which has the formula:



I

The present invention also relates to use of the pharmaceutically acceptable salts of the compound of formula I.

The present invention also relates to a topical pharmaceutical composition for lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising an amount of the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in lightening skin or reducing the pigmentation of skin, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method of lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising administering to said human an amount of the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in lightening skin or reducing the pigmentation of skin.

The present invention also relates to a topical pharmaceutical composition for inhibiting tyrosinase in a human, comprising a tyrosinase-inhibiting effective amount of the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method of inhibiting tyrosinase in a human, comprising administering to said mammal a tyrosinase-inhibiting effective amount of the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also relates to a topical pharmaceutical composition for lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising a tyrosinase-inhibiting effective amount of the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

November 30, 1999

This is to inform you that the document requested in your order dated 11-20-1999 is a true reproduction of the official office record copy of that document:

60125553 CERTIFIED PATENT APP AS FILED-PSF

☑ The enclosed Patent Application as Filed is a reproduction of the application as originally filed and has been recorded using high quality scanning or microfilm equipment. Copies of page/papers that were not scannable have not been included, nor have pages/papers received after the original filing date. Copies of these pages/papers may be ordered separately.

☐ The enclosed document is a reproduction of the best available source of the official office record copy of that document.

If you have any questions or need additional information, please contact our Customer Service Department.

Mailing Address:
U.S. Patent and Trademark Office
Office of Public Records, Customer Service
Crystal Gateway 4, Suite 300
Washington DC 20231

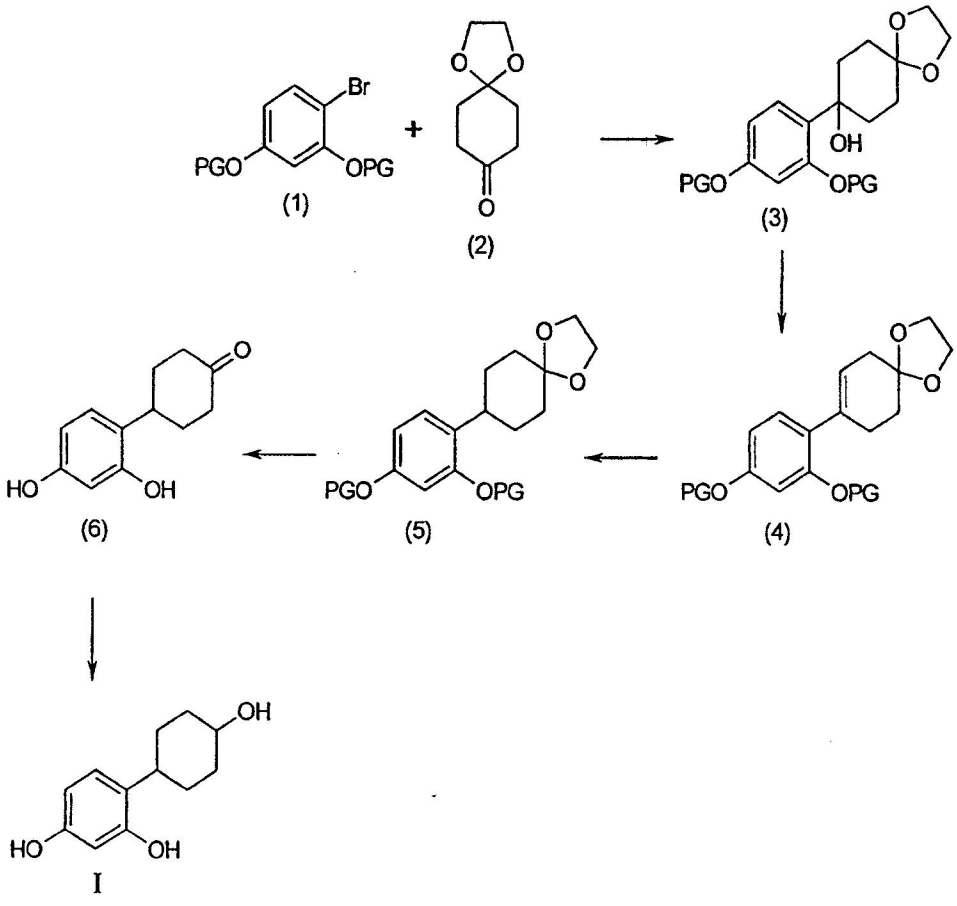
Delivery Address:
U.S. Patent and Trademark Office
Office of Public Records, Customer Service
1213 Jefferson Davis Highway, Suite 300
Arlington VA 22202

For faster processing of new orders, please specify as appropriate:
Box 9 (Copy Sales) for Uncertified copies, or Box 10 for Certified copies of PTO Documents

Voice: (703) 308-9726 Fax: (703) 308-7048 E-Mail: PTCS@USPTO.GOV or Certdiv@USPTO.GOV

Ref:WM 179553

SCHEME



Referring to the scheme, compounds of formula **(1)** can be formed by protecting commercially available 4-bromoresorcinol. A suitable protecting group such as methoxymethyl (MOM) can be introduced by conventional methods that are well known to those skilled in the art. For example, alkylation of 4-bromoresorcinol can occur with two equivalents of methoxymethyl chloride in the presence of di*iso*propylamine in a halogenated solvent at about 0°C to room temperature.

The compound of formula **(2)** is well known and commercially available. The compound of formula **(3)** can be obtained from the reaction of the compound of formula **(1)** with *n*-butyllithium in the presence of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine in an ethereal solvent, followed by the addition of the compound of formula **(2)**. Dehydration of the compound of formula **(3)** under standard conditions, *e.g.*, heating the compound of formula **(3)** at about 110°C in a Dean-Stark apparatus in the presence of camphor sulfonic acid in a suitable solvent (*e.g.*, toluene) yields the compound of formula **(4)**. Hydrogenation under standard conditions, *e.g.*, using hydrogen gas and palladium on charcoal in ethanol yields the compound of formula **(5)**. Deprotection under suitable conditions yields the resorcinol of formula **(6)**. The compound of formula **(6)** can be further derivatised under standard conditions well known to those skilled in the art to yield the resorcinol derivative of formula I. For example, reduction of the compound of formula **(6)** with a reducing agent such as sodium borohydride in a suitable solvent such as ethanol at a temperature between 0°C and room temperature yields the compound of formula I.

The compound of formula I is weakly acidic in nature and capable of forming base salts with various pharmaceutically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal and alkaline earth metal salts and, particularly, the sodium and potassium salts. These salts can be prepared by conventional techniques. The chemical bases that are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those that form non-toxic base salts with the compound of formula I. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmaceutically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, *etc.* These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compound with an aqueous solution containing the desired pharmaceutically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compound and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compound of formula I, *i.e.*, 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, and its pharmaceutically acceptable salts (hereinafter referred to as "the active compounds used in this invention") are useful in the treatment of disorders of human pigmentation, including solar and simple lentigines (including age/liver spots), melasma/chloasma and postinflammatory hyperpigmentation. Such compounds reduce skin melanin levels by inhibiting the production of melanin, whether the latter is produced constitutively or in response to UV irradiation (such as sun exposure). Thus, the active compounds used in this invention can be used to reduce skin melanin content in non-pathological states so as to induce a lighter skin tone, as desired by the user. They can also be used in combination with skin peeling agents (including glycolic acid or trichloroacetic acid face peels) to lighten skin tone and prevent repigmentation.

The active compounds used in this invention can also be used in combination with sunscreens (UVA or UVB blockers) to prevent repigmentation, to protect against sun or UV-induced skin darkening or to enhance their ability to reduce skin melanin and their skin bleaching action. Such compounds can also be used in combination with retinoic acid or its derivatives or any compounds that interact with retinoic acid receptors and accelerate or enhance the invention's ability to reduce skin melanin and skin bleaching action.

The active compounds used in this invention can also be used in combination with ascorbic acid, its derivatives, and ascorbic acid-based products (such as magnesium ascorbate) or other products with an anti-oxidant mechanism (such as resveratrol) that accelerate or enhance their ability to reduce skin melanin and their skin bleaching action.

This invention relates both to methods of lightening or reducing the pigmentation of skin in which an active compounds used in this invention and one or more of the other active ingredients referred to above are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, as well as methods in which they are administered separately as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and specific intervals between doses of each active agent will depend upon the specific combination of active agents employed, the condition of the patient being treated, and the nature and severity of the disorder or condition being treated. Such additional active ingredients will generally be administered in amounts less than or equal to those for which they are effective as single topical therapeutic agents. The FDA-approved dosages for such active agents that have received FDA approval for administration to humans are publicly available.

The active compounds used in this invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising the compound together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Such composition is generally formulated in a conventional manner utilizing solid or liquid vehicles or diluents as appropriate for topical administration, in

the form of solutions, gels, creams, jellies, pastes, lotions, ointments, salves and the like. Examples of vehicles for application of the active compounds of this invention include an aqueous or water-alcohol solution, an emulsion of the oil-in-water or water-in-oil type, an emulsified gel, or a two-phase system. Preferably, the compositions according to the invention are in the form of lotions, creams, milks, gels, masks, microspheres or nanospheres, or vesicular dispersions. In the case of vesicular dispersions, the lipids of which the vesicles are made can be of the ionic or nonionic type, or a mixture thereof.

As used herein, a "skin-lightening or pigmentation reducing amount of the compound of formula I", and the like, means an amount or concentration of the compound capable of detectably lightening skin or reducing pigmentation in a human, as determined by any standard assay.

As used herein, a "tyrosinase-inhibiting effective amount of the compound of formula I", and the like, means an amount or concentration of the compound capable of detectably inhibiting tyrosinase activity in a human, as determined by any standard assay.

As used herein, an "amount of the compound of formula I capable of treating an inflammatory disorder such as psoriasis, dermatitis or acne, or treating dandruff", and the like, means an amount or concentration of the compound capable of detectably ameliorating, reducing, eliminating, slowing, or preventing the progression of, any symptom or condition associated with or caused by such disorder or condition, in a human, as determined by any standard assay.

In the depigmenting compositions according to the present invention, the concentration of the active compounds used in this invention is generally between 0.01 and 10%, preferably between 0.1 and 10%, relative to the total weight of the composition.

The compositions of this invention can optionally also contain a moistener, a surfactant, keratolytic, an anti-inflammatory agent, a complexing agent, an antioxidant, a preservative, a fragrance, or a sunscreen, or a combination thereof.

The ability of the active compounds used in this invention to inhibit tyrosinase can be determined using any of the following procedures.

1. Tyrosinase (DOPA oxidase) assay using cell lysate:

Human melanoma cell line, SKMEL 188 (licensed from Memorial Sloan-Kettering), is used in the cell lysate assay and the screen. In the assay, compounds and L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) (100 µg/ml) are incubated with the cell lysates containing human tyrosinase for 8 hr before the plates are read at 405 nm. Potency of the compounds in DOPA oxidase assay is correlated very well with that in tyrosine hydroxylase assay using ^{3}H-tyrosine as a substrate. 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol, when tested in this assay, exhibited an IC_{50} of 0.2 µM.

2. Melanin assay in human primary melanocytes:

Compounds are incubated with human primary melanocytes in the presence of α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH) for 2-3 days. Cells are then lysed with sodium hydroxide and sodium dodecyl sulfate (SDS) and melanin signals are read at 405 nm. Alternatively, ^{14}C-DOPA is added to the cells in combination with tyrosinase inhibitors and acid-insoluble ^{14}C-melanin is quantitated by a scintillation counter. IC_{50} reflects the inhibitory potency of the compound in the new melanin synthesis that was stimulated by α-MSH.

3. Tyrosine kinase assay (TK):

TK assays can be performed using purified tyrosine kinases domain of c-met, erb-B2, or IGF-r. A specific antibody against phosphorylated tyrosine residue is used in the assay. Colorimetric signals are generated by horseradish peroxidase, which is conjugated to the antibody.

4. Human skin equivalent model:

A mixture of human melanocytes and keratinocytes is grown in an air-liquid interphase. This tissue culture forms a three dimensional structure that histologically and microscopically resembles the human skin epidermis. A test compound is added on top of the cells to mimic topical drug application. After incubation with the compounds (10 μM) for 3 days, the cells are washed extensively and lysed for DOPA oxidase assay.

5. IL-1 assay (Interleukin-1 assay):

An IL-1α ELISA assay (R&D system) can be used to evaluate the effect of the compound on IL-1 secretion in a human skin equivalent model. IL-1α is a pro-inflammatory cytokine and plays a role in UV-induced skin inflammation.

6. In vivo study:

Black or dark brown guinea pigs with homogeneous skin color can be used in this study. A solution of the test compound (5% in ethanol:propylene glycol, 70:30) and the vehicle control are applied to the animals twice daily, 5 days per week for 4-8 weeks. Using this assay, depigmentation of skin by 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanol was observed.

The present invention is illustrated by the following example. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of this example. Proton nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H NMR) were measured for solutions in d_6–DMSO, $CDCl_3$ or d_4-MeOH, and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet, m, multiplet, b, broad.

The following example is illustrative only, and is not intended to limit the scope of the present invention.

EXAMPLES

Intermediate 1

1-3-Di(methoxymethoxy)-4-bromobenzene

An oven-dried 250 mL round-bottomed flask equipped with magnetic stirrer, under an argon atmosphere, was loaded with 4-bromoresorcinol (9.45 g, 50 mmol) and CH_2Cl_2 (50 ml). The stirred suspension was cooled to 0°C, and di*iso*propylamine (19.1 ml, 110 mmol) was added in one portion *via* syringe. Stirring of the red solution was continued for a further 10 min before methyl chloromethyl ether (10.7 ml, 120mmol) was added dropwise *via* syringe ensuring the internal temperature did not exceed 10°C. The resulting yellow solution was then allowed to warm to room temperature overnight. Ammonium hydroxide solution (50mL, 50%) was poured into the reaction vessel and stirring was continued for 1 hr. The mixture was poured into a separating funnel and the phases separated. The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (3x30 ml), and the combined organics washed with brine (20 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* affording an orange oil. Purification was achieved by flash column chromatography, (SiO_2, ethyl acetate/petroleum ether, 1:1, v/v), furnishing the title product (10.7 g, 77%) as a pale yellow oil. $\delta_H(CDCl_3)$ 7.42(1H, d), 6.88(1H, d), 6.64(1H, dd), 5.24(2H, s), 5.15(2H, s), 3.53(3H, s), 3.48(3H, s).

Intermediate 2

1-Hydroxy-1-(2,4-dihydroxyphenyl*bis*(methoxy methylether))cyclohexan-4-one ethylene ketal

An oven-dried 250 ml round-bottomed flask, equipped with magnetic stirrer, under an argon atmosphere, was loaded with 4-bromoresorcinol-*bis*(methoxymethyl) ether (2.00 g, 7.2 mmol) and THF (50 mL). *N, N, N', N'*- Tetramethylethylene diamine (2.3 ml, 15.2 mmol) was added in one portion *via* syringe and the stirred solution was cooled to -78°C. *n*-Butyl lithium (9.5 ml, 15.2 mmol, 1.6M in hexane) was added dropwise *via* syringe. The resulting yellow solution was stirred for 1 hr at -78°C, and 1,4-cyclohexanedione monoethylene ketal (1.35 g, 8.7 mmol) was added as a solution in THF (25 ml) slowly *via* syringe. The resulting solution was stirred at -78°C for 1 hr, and then allowed to warm to room temperature overnight. Hydrochloric acid (20 ml, 2M) was added and the reaction mixture stirred vigorously for 15 min. Ethyl acetate (100 ml) was added and the mixture poured into a separating funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x20 ml). The combined organics were washed with brine (20 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated affording an orange oil which was purified by flash column chromatography (SiO_2, ethyl acetate/petroleum ether, 45:55, v/v). The title product (1.42 g, 56%) was isolated as a colourless oil. m/z (ES^+) 337 $(M - H_2O + H)^+$; δ_H ($CDCl_3$) 1.61 –

1.64(2H, m), 2.00 – 2.18(6H, m), 3.44(3H, s), 3.48(3H, s), 3.90 – 3.97(4H, m), 5.11(2H, s), 5.24(2H, s), 6.64(1H, dd), 6.82(1H, d), 7.20(1H, d).

Intermediate 3

1-(2,4-Dihydroxyphenyl*bis*(methoxymethylether) cyclohex-1-en-4-one ethylene ketal

1-Hydroxy-1-(2,4-dihydroxyphenyl*bis*(methoxymethylether))cyclohexane-4-one ethylene ketal (1.40 g, 3.95 mmol) was placed in a 50 ml round-bottomed flask equipped with magnetic stirrer and a Dean-Stark apparatus. Toluene (30 ml) was added, followed by camphor sulphonic acid (10 mg). The stirred solution was then heated under reflux for 1 hr, cooled, and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml) was added. The mixture was poured into a separating funnel and the phases separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x15 ml), and the combined organics were washed with brine (15 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered, and then concentrated *in vacuo* yielding an orange oil that was purified by flash column chromatography (SiO_2, ethyl acetate/petroleum ether, 45:55, v/v) to afford the title product (0.94 g) as a colourless oil. δ_H ($CDCl_3$) 1.84(2H, t), 2.41 – 2.43(2H, m), 2.56 – 2.62(2H, m), 3.47(6H, s), 3.98 – 4.02(4H, m), 5.13(4H, s), 5.58 – 5.63(1H, m), 6.64(1H, dd), 6.78(1H, d), 7.08(1H, d).

Intermediate 4

1-(2,4-Dihydroxyphenyl*bis*(methoxymethyl ether))cyclohexan-4-one ethylene ketal

1-(2,4-Dihydroxyphenyl*bis*(methoxymethylether)cyclohex-1-en-4-one ethylene ketal (0.950 g, 2.83 mmol) and palladium (200 mg, 10% on carbon) were stirred under an atmosphere of hydrogen for 15 hr. The mixture was then filtered through a plug of Celite, washing with ethyl acetate. The filtrate was evaporated to dryness, affording the title product (0.955 g, 100%) as a colourless oil. δ_H($CDCl_3$) 1.67 – 1.87 (8H, m), 2.90 – 2.99(1H, m), 3.46(3H, s), 3.48(3H, s), 3.97(4H, s), 5.12(2H, s), 5.18(2H, s), 6.65(1H, dd), 6.78(1H, d), 7.12(1H, d).

Intermediate 5

4-(2, 4-Dihydroxyphenyl)cyclohexanone

A round-bottomed flask equipped with magnetic stirrer was loaded with 1-(2, 4-dihydroxyphenyl*bis*(methoxymethylether))cyclohexan-4-one ethylene ketal (1.30 g, 3.9 mmol) and methanol (15 ml). To the resulting stirred solution was added aqueous HCl (15 ml, 1M) in one portion. After stirring for 1 hr at room temperature, the acid was quenched by adding saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml). After stirring vigorously for 10 min, the reaction mixture was transferred to a separating funnel, the phases separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x20 ml). The combined organic phases were washed with brine and the solvent evaporated. To the slightly wet crude product was added

methanol (30 ml) and acidic ion exchange resin (4 g). The resulting mixture was heated under reflux with stirring for 5 hr. Filtering through a plug of Celite, washing with ethyl acetate, followed by removal of solvent *in vacuo*, afforded an orange oil. Purification by flash column chromatography, (SiO_2, ethyl acetate/petroleum ether, 1:1, v/v) furnished the title product as a white powder (0.54 g, 68%). m/z (ES^-) 411 (2M – 1); $\delta_H(CD_3OD)$ 1.94(2H, ddd), 2.16 – 2.23(2H, m), 2.41(2H, dt), 2.62(1H, t), 2.63(1H, t), 6.24(1H, dd), 6.31(1H, d), 6.92(1H, d).

(*anti*)-4-(2,4-Dihydroxyphenyl)cyclohexanol

4-(2, 4-Dihydroxyphenyl)cyclohexanone (18 mg) was placed in a 25 ml round-bottomed flask equipped with magnetic stirrer. Ethanol (5 ml) was added, followed by sodium borohydride (3.3 mg), and the reaction mixture was stirred for 16 hr. Aqueous HCl (20 ml, 1M), followed by ethyl acetate (20 ml), was added, and the organic phase removed and washed with brine (15 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2, ethyl acetate/petroleum ether, 60:40, v/v) to afford the title product (14 mg, 78%) as a white solid. m/z (ES^-) 267 ((M+60) – 1); δ_H (CD_3OD) 1.38-1.56 (4H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.04 – 2.07 (2H, m), 2.80 (1H, tt), 3.58 – 3.65 (1H, m), 6.24-6.29 (2H, m), 6.90 (1H, d).

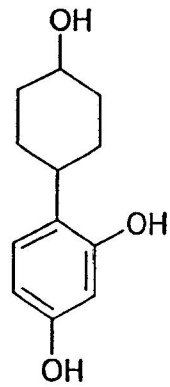
All patents, patent applications, and publications cited above are incorporated herein by reference in their entirety.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein, which are intended as single illustrations of individual aspects of the invention, and functionally equivalent methods and components are within the scope of the invention. Indeed, various modifications of the invention, in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WHAT IS CLAIMED IS:

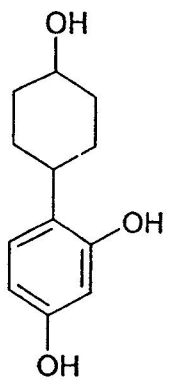
1. A topical pharmaceutical composition for lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising an amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in lightening skin or reducing the pigmentation of skin, and a pharmaceutically acceptable carrier.

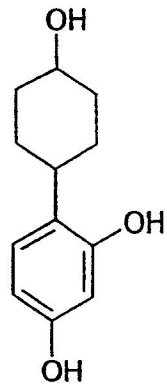
2. A method of lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising administering to said human an amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in lightening skin or reducing the pigmentation of skin.

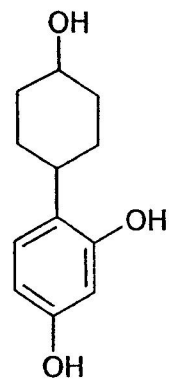
3. A topical pharmaceutical composition for inhibiting tyrosinase in a human, comprising a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

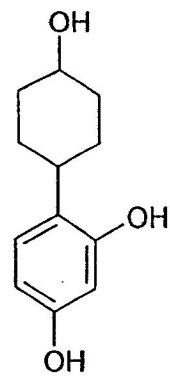
4. A method of inhibiting tyrosinase in a human, comprising administering to said human a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

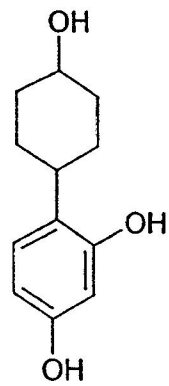
5. A topical pharmaceutical composition for lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

6. A method of lightening skin or reducing the pigmentation of skin in a human, comprising administering to said human a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A composition according to claim 1, which further comprises a sunscreen.

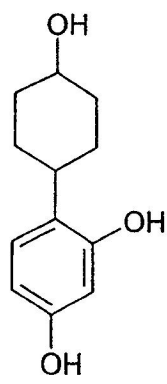
8. A composition according to claim 1, further comprising resveratrol or another active agent that is an anti-oxidant.

9. A composition according to claim 1, further comprising retinoic acid or a derivative of retinoic acid.

10. A composition according to claim 1, further comprising glycolic acid, trichloroacetic acid or another skin peeling agent.

11. A composition according to claim 1, in the form of a lotion, cream or ointment.

12. A topical or transdermal pharmaceutical composition for treating an inflammatory disorder or dandruff in a human, comprising an amount of a compound of formula I,

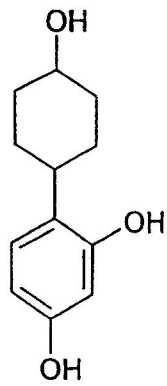


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder, and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. The composition of claim 12, in which the inflammatory disorder is psoriasis, dermatitis or acne.

14. A method of treating an inflammatory disorder or dandruff in a human, comprising administering to said human an amount of a compound of formula I,

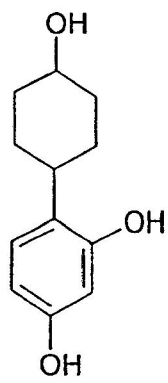


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder.

15. The method of claim 14, wherein the inflammatory disorder is psoriasis, dermatitis or acne.

16. A topical or transdermal pharmaceutical composition for treating an inflammatory disorder in a human, comprising a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,

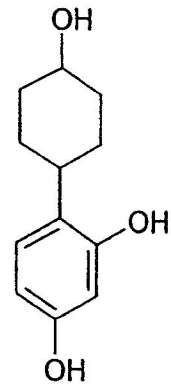


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. The composition of claim 16, in which the inflammatory disorder is psoriasis, dermatitis or acne.

18. A method of treating an inflammatory disorder in a human, comprising administering to said human a tyrosinase-inhibiting effective amount of a compound of formula I,



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The method of claim 18, wherein the inflammatory disorder is psoriasis, dermatitis or acne.

5

60425553.0929

Abstract

The present invention relates to the use of a resorcinol derivative as a skin lightening agent.

BEIERSDORF 2002/0

A COVERBIND™ COVER 1-800 5-5060
1/8" Classic PTO 1663-2 for 16-

COMPOSICIÓN DE RESORCINOL

La presente invención se refiere al uso de un derivado de resorcinol, es decir, 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol, como agente para aclarar la piel.

Los términos "agente para aclarar" y "agente de despigmentación" se usan de forma indistinta en todo el documento.

El color de la piel en los seres humanos es el resultado de una serie compleja de procesos celulares que se llevan a cabo en una única población de células denominadas melanocitos. Los melanocitos están localizados en la parte basal de la epidermis y su función es sintetizar un pigmento, la melanina, que protege el cuerpo de los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta.

Cuando la piel se expone a la radiación ultravioleta, tal como la contenida en la luz solar, los melanocitos aumentan la síntesis de melanina. La melanina se deposita en los melanosomas, que son unas vesículas encontradas en la célula. Los melanosomas son expulsados de la célula y transportados a la superficie de la piel por los queratinocitos, los cuales introducen en la piel la melanina que contienen los melanosomas. El resultado final es que las capas visibles de la piel presentan un color pardo conocido típicamente como "moreno". La oscuridad del color observada en la piel es proporcional a la cantidad de melanina

sintetizada por los melanocitos y transferida a los queratinocitos.

El mecanismo mediante el cual se forma la pigmentación de la piel, es decir, la melanogénesis, es particularmente complejo y esquemáticamente implica las siguientes etapas principales: Tirosina -> L-dopa -> Dopaquinona -> Dopacromo -> Melaninas. Las dos primeras reacciones de esta serie están catalizadas por la enzima tirosinasa. La actividad de la tirosinasa es promovida por la acción de la hormona estimulante de los α-melanocitos o la radiación UV para disponer de melanina eventualmente formada como cromatismo en la piel. Es bien conocido que una sustancia tiene un efecto de despigmentación si dicha sustancia actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos cuando la melanogénesis se produce normalmente y/o si interfiere con una de las etapas en la biosíntesis de melanina. Los compuestos activos que se emplean en los diversos procedimientos y composiciones de esta invención inhiben la tirosinasa y, así pues, inhiben o disminuyen la biosíntesis de melanina.

Existe una fuerte demanda de agentes que permitan que los sitios con una deposición establecida, tales como las manchas o pecas, restablezcan su color a un color normal de la piel. A estos efectos, se han desarrollado e introducido en el mercado una diversidad de agentes y procedimientos.

Ejemplos de tales procedimientos son (a) un procedimiento en el que la vitamina C (ácido L-ascórbico) que tiene una buena capacidad reductora se administra oralmente en grandes cantidades, (b) un procedimiento en el que se administra parenteralmente glutatión; (c) un procedimiento en el que se administra un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno, peróxido de cinc, peróxido sódico y similares, los cuales se cree que tienen una acción blanqueante de la melanina; y (d) un procedimiento en el que se administra tópicamente en forma de una pomada, crema, loción o similar, vitamina C o cisteína. La vitamina C presenta un problema con respecto a la estabilidad y se hace tan inestable en sistemas que contienen agua que estos hacen que se produzcan cambios de color y olor. Los compuestos de tiol, tales como el glutatión y cisteína no presentan un efecto despigmentador satisfactorio puesto que el desarrollo del efecto es muy bajo.

Las sustancias de uso más extendido en la actualidad como despigmentadores son, en particular, la hidroquinona y sus derivados, en particular sus éteres como el éter monometílico de la hidroquinona. Es conocido que estos compuestos, aunque son eficaces, producen efectos secundarios que pueden ser peligrosos. La hidroquinona, cuyo uso está limitado a una concentración del 2%, es irritante y citotóxica para los melanocitos.

La patente de los Estados Unidos 4.526.179 se refiere a ciertos ésteres grasos de la hidroquinona que tienen buena actividad y son menos irritantes y más estables que la hidroquinona.

La solicitud de patente japonesa n° 27909/86 se refiere a otros derivados de la hidroquinona que no tienen los inconvenientes de la hidroquinona pero que tienen una eficacia relativamente baja.

La patente de los Estados Unidos 5.449.518 se refiere a derivados del ácido 2,5-dihidrofenilcarboxílico como agentes despigmentadores de la piel.

La solicitud de patente europea EP 341.664A1 se refiere a ciertos derivados de resorcinol como inhibidores de la tirosinasa y agentes despigmentadores de la piel.

El uso de agentes de despigmentación tópicos que tienen buena eficacia y son inocuos es particularmente deseable para el tratamiento de lo siguiente: hiperpigmentación regional provocada por hiperactividad melanocítica, tal como melasma idiopático producido durante el embarazo (marca del embarazo o cloasma) o como efecto secundario por anticonceptivos a base de estrógeno-progesterona; hiperpigmentación local provocada por hiperactividad y proliferación melanocítica benigna como lentigo senilis o manchas hepáticas; hiperpigmentación accidental como fotosensibilización después de una lesión y cicatrización; y ciertas formas de

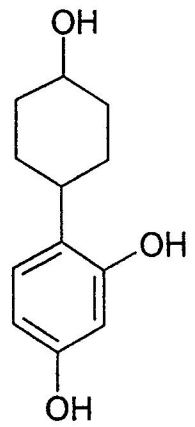
leucodermia como vitíligo en las que, si la piel lesionada no puede volver a pigmentarse, las zonas residuales de la piel normal se despigmentan impartiendo un color blanco homogéneo a toda la piel.

El compuesto de fórmula I, es decir, 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol y sus sales farmacéuticamente aceptables, que se usan en los diversos procedimientos y composiciones de esta invención, son útiles en el tratamiento de los trastornos dermatológicos anteriores, así como en otros trastornos dermatológicos, algunos de los cuales se citan más adelante en este documento, para los cuales el sujeto tratado desea, por razones médicas o estéticas, aclarar o reducir la pigmentación de la piel afectada por el trastorno.

El 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol y sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios como la psoriasis y el acné y para el tratamiento de la caspa.

Sumario de la invención

La invención se refiere al uso del compuesto 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol, que tiene la fórmula:



I

La presente invención también se refiere al uso de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que sea eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad del compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que sea eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica tópica para inhibir la tirosinasa

en un ser humano, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para inhibir la tirosinasa en un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para inhibir la tirosina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para inhibir la tirosinasa.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica transdérmica o tópica para el

tratamiento de un trastorno inflamatorio como psoriasis, dermatitis o acné, o caspa, en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para tratar dicho trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar trastornos inflamatorios como psoriasis, dermatitis o acné, o caspa, en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica transdérmica o tópica para el tratamiento de un trastorno inflamatorio como psoriasis, dermatitis o acné, en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar trastornos inflamatorios como psoriasis, dermatitis o acné, en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

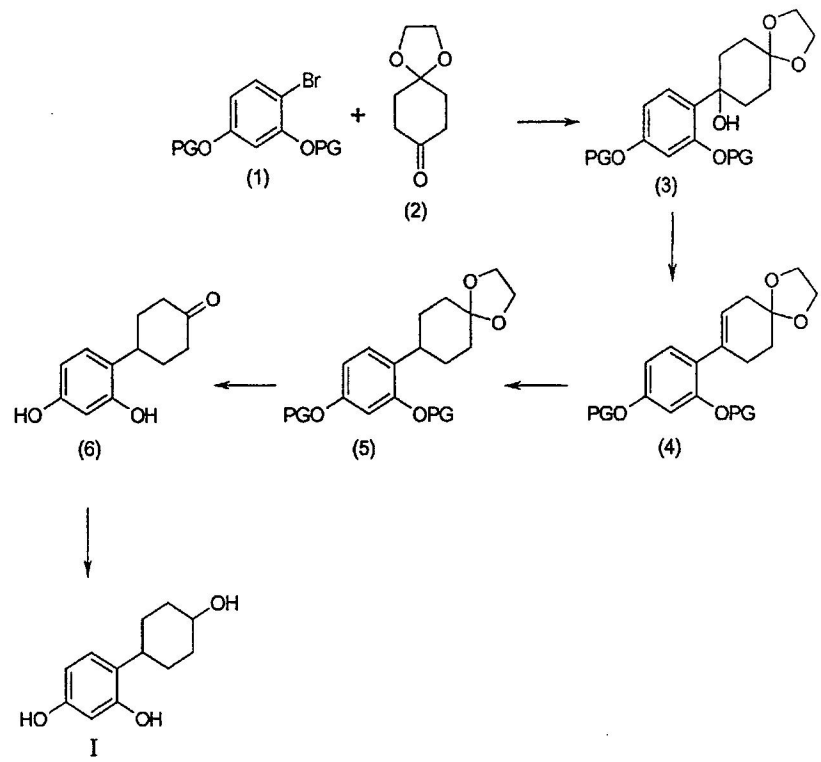
El compuesto de fórmula I, es decir, 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol, puede existir en diferentes formas diastereoisómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros de 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol y a sus mezclas, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento definidos antes que contengan o emplean los mismos, respectivamente.

La Fórmula I incluye compuestos idénticos a los representados antes salvo por el hecho de que uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otro cualquiera están reemplazados por sus isótopos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

Descripción detallada de la invención

El compuesto de fórmula I se puede preparar como se describe en el esquema de reacción y descripción siguientes:

ESQUEMA



Haciendo referencia al esquema, se pueden preparar los compuestos de fórmula (**1**) protegiendo 4-bromorresorcinol, disponible de forma comercial. Se puede introducir un grupo protector adecuado tal como metoximetilo (MOM) por procedimientos convencionales que son bien conocidos por los técnicos en la materia. Por ejemplo, se puede producir la alquilación de 4-bromorresorcinol con dos equivalentes de cloruro de metoximetilo en presencia de diisopropilamina en

un disolvente halogenado a aproximadamente 0°C hasta temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula **(2)** es bien conocido y está disponible comercialmente. El compuesto de fórmula **(3)** se puede obtener de la reacción del compuesto de fórmula **(1)** con n-butil litio en presencia de N,N,N'N'-tetrametiletilendiamina en un disolvente etéreo, seguida de la adición del compuesto de fórmula **(2)**. La deshidratación del compuesto de fórmula **(3)** en condiciones convencionales, por ejemplo, calentando el compuesto de fórmula **(3)** a aproximadamente 110°C en un aparato de Dean-Stark en presencia de ácido canfosulfónico en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno) proporciona el compuesto de fórmula **(4)**. La hidrogenación en condiciones convencionales, por ejemplo, usando hidrógeno gaseoso y paladio sobre carbón en etanol proporciona el compuesto de fórmula **(5)**. La desprotección en condiciones adecuadas proporciona el resorcinol de fórmula **(6)**. El compuesto de fórmula **(6)** se puede derivar adicionalmente en condiciones convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia proporcionando el derivado de resorcinol de fórmula I. Por ejemplo, la reducción del compuesto de fórmula **(6)** con un agente reductor como borohidruro sódico en un disolvente adecuado como etanol a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente proporciona el compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula I es un ácido débil por naturaleza y puede formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y, en particular, las sales de sodio y de potasio. Estas sales se pueden preparar por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reaccionantes para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con el compuesto de fórmula I. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando el compuesto ácido correspondiente con una solución acuosa que contiene los cationes farmacéuticamente aceptables deseados y evaporando seguidamente la solución resultante a sequedad, con preferencia a presión reducida. Como alternativa, estas se pueden preparar también mezclando soluciones en alcanoles inferiores del compuesto ácido junto con el alcóxido del metal alcalino deseado y, seguidamente evaporando la solución resultante a sequedad. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reaccionantes con el fin de garantizar la finalización de la reacción y los máximos rendimientos del producto final

deseado.

El compuesto de fórmula I, es decir, 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol y sus sales farmacéuticamente aceptables, (en lo sucesivo denominados "los compuestos activos usados en esta invención") son útiles en el tratamiento de trastornos de la pigmentación humana, incluyendo léntigo solar y simple (incluyendo manchas producidas por la edad/hepáticas), melasma/cloasma e hiperpigmentación tras un proceso inflamatorio. Tales compuestos reducen los niveles de melanina cutáneos inhibiendo la producción de melanina, bien sea porque se produce constitutivamente o como respuesta a la radiación UV (como la exposición al sol). Así, los compuestos activos usados en esta invención se pueden usar para reducir el contenido de melanina en la piel en estados no patológicos para inducir un tono de piel más claro, deseado por el usuario. Estos se pueden usar en combinación con agentes exfoliantes cutáneos (incluyendo el ácido glicólico o el ácido tricloroacético como exfoliantes faciales) para aclarar el tono de piel y evitar una nueva pigmentación.

Los compuestos activos usados en esta invención se pueden usar además en combinación con protectores solares (bloqueantes de la radiación UVA y UVB) para evitar una nueva pigmentación, proteger frente al sol o el oscurecimiento de la piel inducido por la radiación UV o potenciar su capacidad

para reducir la melanina cutánea y su acción blanqueante de la piel.

También pueden usarse estos compuestos en combinación con ácido retinoico o sus derivados o con cualquier compuesto que interactúe con los receptores del ácido retinoico y acelere o potencie la capacidad de la invención de reducir la melanina cutánea y la acción blanqueante de la piel.

Los compuestos activos usados en esta invención también se pueden usar en combinación con ácido ascórbico, sus derivados y productos basados en ácido ascórbico (como ascorbato de magnesio) u otros productos con un mecanismo antioxidante (como resveratrol) que aceleran o potencian su capacidad para reducir la melanina cutánea y su acción blanqueante de la piel.

La invención se refiere a procedimientos para aclarar o reducir la pigmentación de la piel en los que se administran conjuntamente los compuestos activos usados en esta invención y uno o más ingredientes activos citados antes, como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que éstos se administran por separado como parte de una pauta de dosificación apropiada diseñada para obtener los beneficios de una terapia de combinación. La pauta de dosificación apropiada, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos específicos entre dosis de cada agente activo dependerán de la combinación

119

específica de agentes activos empleados, el estado del paciente que se esté tratando y la naturaleza e intensidad del trastorno o afección que se esté tratando. Dichos ingredientes adicionales se administrarán por lo general en cantidades menores o iguales a las que son eficaces como agentes terapéuticos tópicos por separado. Las dosis aprobadas por la FDA para tales agentes activos que han recibido aprobación por parte de la FDA para la administración a seres humanos están disponibles al público.

Los compuestos activos usados en esta invención se administran por lo general en forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición se formula generalmente de una forma convencional usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos según sea lo más apropiado para la administración tópica, en forma de soluciones, geles, cremas, jaleas, pastas, lociones, ungüentos, pomadas y similares. Ejemplos de vehículos para la aplicación de los compuestos activos de esta invención incluyen una solución acuosa o alcohólica, una emulsión del tipo "aceite en agua" o "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico. Con preferencia, las composiciones conforme a la invención están en forma de lociones, cremas, leches, geles, máscaras, microesferas o nanoesferas o dispersiones vesiculares. En el caso de dispersiones

vesiculares, los lípidos que constituyen las vesículas pueden ser de tipo iónico o no iónico, o una mezcla de los mismos.

Tal y como se usa en la presente memoria "cantidad de compuesto de fórmula I para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel" y expresiones similares, se refiere a una cantidad o concentración del compuesto capaz de aclarar la piel o reducir la pigmentación en un ser humano de forma detectable, determinada por un ensayo convencional cualquiera.

Tal y como se usa en la presente memoria "cantidad de compuesto de fórmula I eficaz para inhibir la tirosinasa" y expresiones similares, se refiere a una cantidad o concentración de compuesto capaz de inhibir de forma detectable la actividad de tirosinasa en un ser humano, determinada por un ensayo convencional cualquiera.

Tal y como se usa en la presente memoria "cantidad de compuesto de fórmula I capaz de tratar un trastorno inflamatorio como psoriasis, dermatitis o acné, o tratar la caspa" y expresiones similares, se refiere a una cantidad o concentración de compuesto capaz de aliviar, reducir, eliminar, ralentizar o evitar la progresión de forma detectable de cualquier síntoma o afección asociados o causados por dicho trastorno o afección, en un ser humano, determinada por un ensayo convencional cualquiera.

En las composiciones para la despigmentación conforme

a la presente invención, la concentración de los compuestos activos usados en esta invención varía por lo general de 0,01 a 10%, con preferencia de 0,1 a 10%, referida al peso total de la composición.

Las composiciones de esta invención pueden contener opcionalmente un hidratante, un tensioactivo, un queratolítico, un agente antiinflamatorio, un agente complejante, un antioxidante, un conservante, un perfume, un protector solar o una combinación de los mismos.

La capacidad de los compuestos activos usados en esta invención para inhibir la tirosinasa se puede determinar usando cualquiera de los siguientes procedimientos.

1. Ensayo de tirosinasa (DOPA oxidasa) usando un lisado celular:

Se usa una línea de células de melanona humano SKMEL 188 (con autorización de Memorial Sloan-Kettering) en el ensayo de lisado celular y en el rastreo. En el ensayo, se incuban los compuestos y L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) (100 μg/ml) con lisados celulares que contienen tirosinasa humana durante 8 horas antes de realizar la lectura de las placas a 405 nm. La potencia de los compuestos en el ensayo de DOPA oxidasa se correlaciona muy bien con la misma en el ensayo de tirosina hidroxilasa usando ^{3}H-tirosina como sustrato. El 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol, cuando se ensayó en este ensayo, presentó una IC_{50} de 0,2 μM.

2. Ensayo de melanina en melanocitos primarios humanos:

Los compuestos se incuban con melanocitos primarios humanos en presencia de hormona estimulante de los α-melanocitos (α-MSH) durante 2 a 3 días. Las células se lisan entonces con hidróxido sódico y dodecil sulfato sódico (SD) y las señales de melanina se leen a 405 nm. De forma alternativa, se añade ^{14}C-DOPA a las células en combinación con inhibidores de tirosinasa y la ^{14}C-melanina insoluble en ácido se cuantifica por recuento por centelleo. La IC_{50} refleja la potencia inhibidora del compuesto en la nueva síntesis de melanina que era estimulada por la α-MSH.

3. Ensayo de tirosina quinasa (TK):

Los ensayos de TK se llevan a cabo usando el dominio de tirosina quinasas purificado de c-met, erb-B2 o IGF-r. En este ensayo se usa un anticuerpo específico frente al residuo de tirosina fosforilado. Se generan señales colorimétricas por peroxidasa de rábano picante, que se conjuga con el anticuerpo.

4. Modelo equivalente de la piel humana:

Se desarrolla una mezcla de melanocitos y queratinocitos humanos en una interfase aire-líquido. Este cultivo tisular forma una estructura tridimensional que histológicamente y microscópicamente emula la epidermis de la piel humana. Se añade un compuesto de ensayo en la parte superior de las células para imitar la aplicación tópica del fármaco. Después

de incubar con los compuestos (10 μM) durante 3 días, las células se lavan intensamente y se lisan para el ensayo de la DOPA oxidasa.

5. Ensayo de IL-1 (ensayo de interleucina-1):

Se puede usar un ensayo ELISA para IL-1α (sistema R&D) para evaluar el efecto del compuesto en la secreción de IL-1 en un modelo equivalente de piel humana. La IL-1α también es una citocina proinflamatoria y desempeña una función en la inflamación de la piel inducida por la radiación UV.

6. Estudio in vivo:

En este estudio se pueden usar cobayos blancos o pardos con un color de piel homogéneo. Se aplica a los animales dos veces al día, 5 días a la semana durante 4 a 8 semanas una solución del compuesto de ensayo (5% en etanol:propilenglicol, 70:30) y el vehículo de control. Usando este ensayo, se observó la despigmentación de la piel por 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanol.

La presente invención se ilustra con el siguiente ejemplo. Se sobrentiende sin embargo, que la invención no está limitada a los detalles específicos de este ejemplo. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^{1}H) se midieron para soluciones en DMSO-d_6, $CDCl_3$ o MeOH-d_4 y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) de campo bajo el del tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se representan como sigue: s, singlete; d,

doblete; t, triplete; q, cuatriplete; m, multiplete; a, ancho.

El siguiente ejemplo es meramente ilustrativo y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Intermedio 1

1,3-Di(metoximetoxi)-4-bromobenceno

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en una estufa y dotado con un agitador magnético, en una atmósfera de argon, con 4-bromorresorcinol (9,45 g, 50 mmol) y CH_2Cl_2 (50 ml). La suspensión agitada se enfrió hasta 0°C y se añadió diisopropilamina (19,1 ml, 110 mmol) en una porción mediante una jeringa. Se continuó agitando la solución roja durante otros 10 minutos antes de añadir éter metilclorometílico (10,7 ml, 120 mmol), gota a gota mediante una jeringa, asegurándose de que la temperatura interna no superara los 10°C. La solución amarilla resultante se dejó calentar entonces hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se vertió una solución de hidróxido amónico (50 ml, 50%) en el recipiente de reacción y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente con CH_2Cl_2 (3x30 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre

sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite naranja. La purificación se consiguió por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:1, v/v), proporcionando el producto del epígrafe (10,7 g, 77%) como un aceite amarillo pálido. δ_H ($CDCl_3$) 7,42 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,64 (1H, dd), 5,24 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,53 (3H, s), 3,48 (3H, s).

Intermedio 2

Etilenacetal de la 1-hidroxi-1-(2,4-dihidroxifenil*bis*(metoximetiléter)ciclohexan-4-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en una estufa y equipado con un agitador magnético, en una atmósfera de argón, con *bis*(metoximetil)éter de 4-bromorresorcinol (2,00 g, 7,2 mmol) y THF (50 ml). Se añadió *N,N,N'N'*-tetrametilendiamina (2,3 ml, 15,2 mmol) en una porción mediante una jeringa y la solución agitada se enfrió hasta -78°C. Se añadió *n*-butil litio (9,5 ml, 15,2 mmol, 1,6M en hexano), gota a gota mediante una jeringa. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C y se añadió el monoetilenacetal de 1,4-ciclohexanodiona (1,35 g, 8,7 mmol) en forma de una solución en THF (25 ml) lentamente mediante una jeringa. La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta temperatura

ambiente durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 2M) y la mezcla de reacción se agitó intensamente durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se vertió en un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo, 45:55, v/v). El producto de epígrafe (1,42 g, 56%) se aisló en forma de un aceite incoloro. m/z (ES^+) 337 $(M - H_2O + H)^+$; δ_H ($CDCl_3$) 1,61-1,64 (2H, m), 2,00-2,18 (6H, m), 3,44 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,90-3,97 (4H, m), 5,11 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,64 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 7,20 (1H, d).

Intermedio 3

Etilenacetal de la 1-(2,4-dihidroxifenil-*bis*(metoximetiléter)ciclohex-1-en-4-ona

Se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un aparato de Dean-Stark el etilenacetal de la 1-hidroxi-1-(2,4-dihidroxifenil*bis*-(metoximetiléter)ciclohexan-4-ona (1,40 g, 3,95 mml). Se añadió tolueno (30 ml), seguido por ácido canfosulfónico (10 mg). La solución agitada se calentó entonces a reflujo

durante 1 hora, se enfrió y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y luego se concentraron a vacío, proporcionando un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo, 45:55, v/v), proporcionando el producto del epígrafe (0,94 g) como un aceite incoloro. δ_H ($CDCl_3$) 1,84 (2H, t), 2,41-2,43 (2H, m), 2,56 -2,62 (2H, m), 3,47 (6H, s), 3,98-4,02 (4H, m), 5,13 (4H, s), 5,58-5,63 (1H, m), 6,64 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 7,08 (1H, d).

Intermedio 4

Etilenacetal de la 1-(2,4-dihidroxifenil-*bis*(metoximetiléter)ciclohexan-4-ona

Se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas el etilenacetal de la 1-(2,4-dihidroxifenil*bis*(metoximetiléter)ciclohex-1-en-4-ona (0,950 g, 2,83 mmol) y paladio (200 mg, 10% sobre carbón). La mezcla se filtró entonces a través de un tapón de Celite®, lavando con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad, proporcionando el producto del epígrafe (0,955 g, 100%) como un aceite incoloro. δ_H

($CDCl_3$) 1,67-1,87 (8H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,97 (4H, s), 5,12 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,65 1H, dd), 6,78 (1H, d), 7,12 (1H, d).

Intermedio 5

4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanona

Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético con etilenacetal de la 1-(2,4-dihidroxifenil*bis*(metoximetiléter)ciclohexan-4-ona (1,30 g, 3,9 mmol) y metanol (15 ml). A la solución resultante agitada se añadió HCl acuoso (15 ml, 1M) en una porción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el ácido se extinguió añadiendo solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Después de agitar intensamente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se traspasó a un embudo de decantación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se evaporó el disolvente. Al producto bruto ligeramente húmedo se añadió metanol (30 ml) y resina de intercambio iónico ácida (4 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. La filtración a través de un tapón de Celite®, lavado con acetato de etilo, seguido por la eliminación del disolvente a vacío proporcionó un aceite naranja. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo, 1:1, v/v) proporcionó el

producto del epígrafe como un polvo blanco (0,54 g, 68%). m/z (ES^-) 411 (2M-1); δ_H (CD_3OD) 1,94 (2H, ddd), 2,16-2,23 (2H, m), 2,41 (2H, dt), 2,62 (1H, t), 2,63 (1H, t), 6,24 (1H, dd), 6,31 (1H, d), 6,92 (1H, d).

(anti)-4-(2,4-Dihidroxifenil)ciclohexanol

Se colocó 4-(2,4-dihidroxifenil)ciclohexanona (18 mg) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió etanol (5 ml), seguido por borohidruro sódico (3,3 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió HCl acuoso (20 ml, 1M), seguido por acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se separó y lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y seguidamente se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2, acetato de etilo/éter de petróleo, 60:40, v/v) proporcionando el producto del epígrafe (14 mg, 78%) como un sólido blanco. m/z (ES^-) 267 ((M+60)-1); δ_H (CD_3OD) 1,38-1,56 (4H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 2,04-2,07 (2H, m), 2,80 (1H, tt), 3,58-3,65 (1H, m), 6,24-6,29 (2H, m), 6,90 (1H, d).

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas anteriormente se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

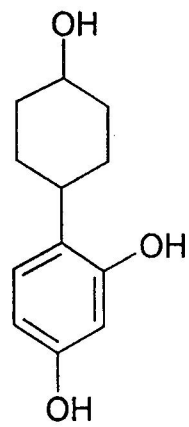
La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en la misma, que se

consideran únicamente ilustraciones de aspectos individuales de la invención, y están dentro del alcance de la invención procedimientos y componentes funcionalmente equivalentes. De hecho, a partir de la presente descripción, serán evidentes para los técnicos en la materia diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en la presente memoria. Se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un protector solar.

3. Composición según la reivindicación 1, que comprende además resveratrol u otro agente activo que sea un antioxidante.

4. Composición según la reivindicación 1, que

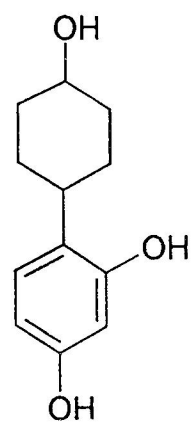
comprende además ácido retinoico o un derivado del ácido retinoico.

5. Composición según la reivindicación 1, que comprende además ácido glicólico, ácido tricloroacético u otro agente exfoliante de la piel.

6. Composición según la reivindicación 1, que está en forma de una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

7. Composición según la reivindicación 1, que está en forma de una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

8. Un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



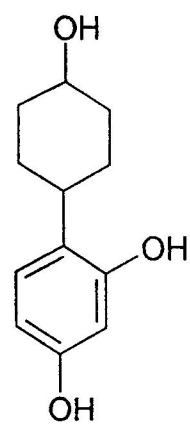
I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, siendo dicha canidad eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

11. Una composición farmacéutica tópica para inhibir la tirosinasa en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

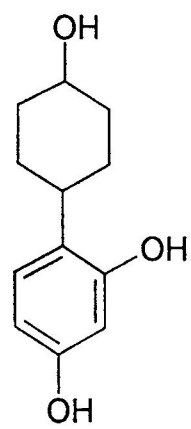
o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Composición según la reivindicación 11, que está en forma de una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

13. Composición según la reivindicación 11, que está en forma de una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

14. Un procedimiento para inhibir la tirosinasa en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

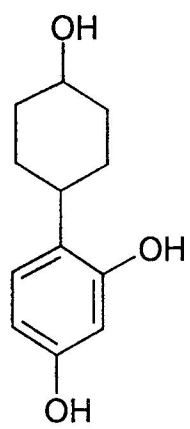
o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo se formula como una solución agua-alcohol, una emulsión "aceite en agua", una emulsión "agua en aceite", un gel emulsionado o un sistema bifásico.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como una loción, crema, leche, gel, jalea, pasta, ungüento, pomada, mascarilla, microesferas, nanoesferas o una dispersión vesicular.

17. Una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I

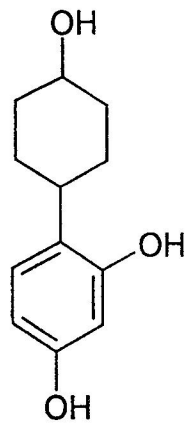


I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un procedimiento para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel de un ser humano, que comprende

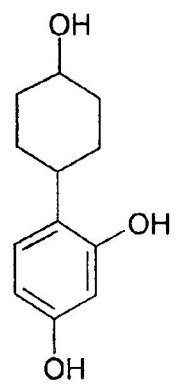
administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

19. Una composición farmacéutica tópica o transdérmica para tratar un trastorno inflamatorio o caspa en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I

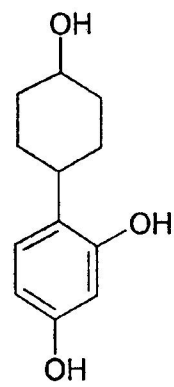


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para tratar dicho trastorno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Composición según la reivindicación 19, en la que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

21. Un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio o caspa en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I

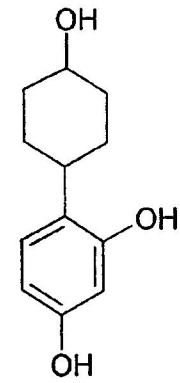


I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para tratar dicho trastorno.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

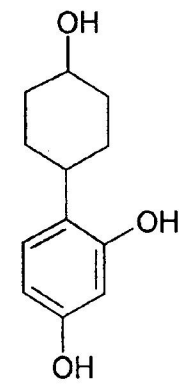
23. Una composición farmacéutica tópica o transdérmica para tratar un trastorno inflamatorio en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de fórmula I



I

o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que es eficaz para inhibir la tirosinasa.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el trastorno inflamatorio es psoriasis, dermatitis o acné.

Resumen

La presente invención se refiere al uso de un derivado de resorcinol como agente para aclarar la piel.

Nota: Se retira arte final de 12 x 12 cm para anexar al Extracto para Publicación. 2020.10.

74

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-20443

(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-03-22

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No. DE SOLICITUD: 60/125,553

(32) FECHA DE PRESENTACION: 22-03-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL. A61K 31/045

(71) SOLICITANTE: PFIZER INC.

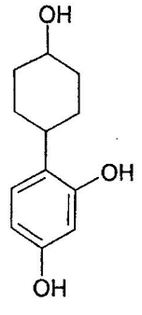
(72) INVENTOR/ES: ERIC WILLIAM COLLINGTON

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : COMPOSICION DE RESORCINOL.

(57) RESUMEN :

Una composición farmacéutica tópica para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel en un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad eficaz para aclarar la piel o reducir la pigmentación de la piel, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención½
Titulada "COMPOSICION DE RESORCINOL"
Solicitante : PFIZER INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Santa Fe de Bogotá. D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE** identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T. P. No. 20.281

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Círculo de Santafé de Bogotá, compareció [illegible]

Quién exhibió la C.C. No. [illegible]

expedida en [illegible] T.P. [illegible]

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a [illegible]

Santafé de Bogotá, D.C. 01 FEB 2000

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE

22 MAR. 2000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

76

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

20443

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 43 [ ]
- Reivindicaciones 61 [ ]
- Resumen 69 [ ]
- Comprobante de Pago 3-4 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

77

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-020443

Fecha: 23 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde 26 de julio de 1993,

del folio 72.160 al folio 72.165 del libro de Protocolo N° 240, obra el poder N° 14.575 conferido por PFIZER INC.

domiciliado(a) en New York, New York. E.U.A.

al doctor JAMES W.F. RAISBECK y/o ROBERT B. RAISBECK y/o ALVARO CORREA ORDOÑEZ.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

78

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-03-23
430

EXPEDIENTE 00-020443

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,23 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

79

1° EXAMEN DE FORMA

2000-06-07
430

Radicación no 00-20443

Concepto Técnico no___ Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/045

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
* SI [ ] NO [X]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
* SI [X] NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [X] NO [ ]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
* SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
* SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 7/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

80

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 845

EXPEDIENTE Nº 0-20443 IPC A61K 31/045

* Debe tenerse en cuenta que el compuesto de fórmula (I) que se encuentra presente en la composición que se desea proteger no es resorcinol sino un derivado de éste. Por este motivo, el título de la solicitud no debe hacer referencia al resorcinol, sino al derivado 4-(2,4-dihidroxifenil) ciclohexanol. Por este motivo, es necesario corregir el título de la solicitud.

  Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger una composición, esta debe estar definida como tal, especificando claramente cada uno de los componentes que hacen parte de dicha composición y las concentraciones a las cuales se encuentran dichos componentes. Esto con el fin de poder precisar el alcance de la invención. Por este motivo, debe modificarse las reivindicaciones 2 a 5; ya que en dichas reivindicaciones se desea proteger una composición que además del principio activo que contiene la composición de la reivindicación 1, contienen otros principios activos y por lo tanto, debe indicarse por lo menos la relación existente entre las concentraciones de dichos principios activos en las diferentes composiciones.

  Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

* Al corregir el título de la solicitud, se debe anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Santa Fe de Bogotá D.C., 7 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EXPEDIENTE 00-020443

2000-06-15
430

AUTO 0846

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia