

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 252**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2009 PCT/JP2009/069261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09827511 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2356979**

54 Título: **Agentes antiarrugas**

30 Prioridad:

19.11.2008 JP 2008294995

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.01.2018

73 Titular/es:

**POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC. (100.0%)
1234, Aino, Fukuroi-shi
Shizuoka 437-8765, JP**

72 Inventor/es:

**SUENOBU, NORIKO;
KONDO, CHIHIRO y
YAMASAKI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 650 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes antiarrugas

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a una utilización de un agente reductor de arrugas.

Técnica anterior

10 Los síntomas cutáneos empeorados, tales como arrugas, manchas de la edad, matidez y flacidez, causados por factores tales como edad creciente, estrés y exposición a rayos ultravioleta, se reconocen muy fácilmente por el aspecto como signos del envejecimiento. Por lo tanto, las personas tienen un gran interés en los fenómenos de envejecimiento de la piel y se han desarrollado varios medios con el fin de mantener un aspecto bello de la piel.

15 Las arrugas son uno de los fenómenos de envejecimiento de la piel. Sin embargo, en la actualidad, el mecanismo de formación de arrugas aún no se ha dilucidado completamente porque el mecanismo es complicado y la reproducción experimental es muy difícil. Ejemplos del mecanismo de formación de arrugas incluyen daños celulares debidos a los rayos ultravioleta y similares, y apoptosis celular potenciada por los daños, hidrólisis de los componentes de las fibras, tal como colágeno, debido a aumentos de la expresión de proteasas, tales como metaloproteasas de la matriz (MMP), y desorganización de los haces de fibras debido al aumento de citocinas. En particular, las MMP tienen diversas funciones, tales como la degradación de la matriz extracelular formada por colágeno, proteoglicano, elastina y similares, y la degradación de proteínas expresadas en la superficie de las células, e incluyen una gran cantidad de subtipos. La MMP1 degrada el colágeno de tipo I y el colágeno de tipo III como componentes principales de la matriz dérmica de la piel. La MMP2 y la MMP9 degradan el colágeno de tipo IV y la laminina como componentes de la membrana basal y la elastina como componente de la matriz dérmica, por ejemplo. La MMP3 y la MMP10 degradan el proteoglicano, el colágeno de tipo IV y la laminina, por ejemplo. Esas acciones de degradación causan la disminución y la degeneración de la matriz extracelular, que se reconocen como uno de los factores importantes para la formación de arrugas, la flacidez y similares en la piel (véase la bibliografía de patentes 1). Además, se sabe que las citocinas inflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 e IL-6, están implicadas en la formación de arrugas y la flacidez mediante la inducción de la producción de MMP (véase la bibliografía de patentes 2). Tal como se ha descrito anteriormente, los factores, que están fuertemente involucrados en los fenómenos de envejecimiento de la piel, tales como las arrugas y la flacidez, están lejos de ser factores independientes y también supuestamente influyen unos sobre otros. Tal situación complica el mecanismo de formación de arrugas.

35 Es ampliamente conocido que el ácido retinoico muestra un efecto de reducción de arrugas, que es uno de los fenómenos de envejecimiento de la piel y se produce como resultado del fotoenvejecimiento debido a la irradiación con rayos ultravioleta (véase la bibliografía no de patente 1). En Estados Unidos, el ácido retinoico se ha aprobado como agente farmacéutico para el tratamiento de las arrugas y los acnés, y se ha utilizado como medicamento para el rejuvenecimiento de la piel en una gran cantidad de pacientes. Por el contrario, en Japón, el ácido retinoico no está aprobado debido a sus problemas en términos de seguridad, tal como la irritación de la piel. Además, se han realizado algunos intentos para reducir las arrugas utilizando una mezcla de colágeno y ácido hialurónico (véanse las bibliografías de patentes 3 y 4) y, además, ácido ascórbico (véase la bibliografía de patentes 5), tocoferol (véase la bibliografía de patentes 6) o similares, es conocido como agente reductor de arrugas. Sin embargo, no se ha encontrado ningún material reductor de arrugas que proporcione resultados suficientemente satisfactorios por, por ejemplo, las siguientes razones: el agente reductor de arrugas no tiene suficiente efecto reductor de arrugas; y el agente reductor de arrugas puede causar problemas en términos de seguridad o estabilidad, tales como la expresión de un efecto farmacológico indeseado a una concentración a la que se expresa un efecto reductor de arrugas. Por lo tanto, ha habido una fuerte demanda para el desarrollo de un nuevo agente reductor de arrugas.

50 Con respecto a los aminoácidos, hay una gran cantidad de aminoácidos, incluidos aminoácidos de origen natural y no naturales. Se sabe que esos aminoácidos sirven como polímeros funcionales responsables del mantenimiento de las estructuras biológicas y las reacciones biológicas, y además, muestran diversas bioactividades. Se espera que los aminoácidos de origen natural o derivados de los mismos tengan no solo bioactividades sino también una alta seguridad, y, por lo tanto, se emplean ampliamente en los sectores de la alimentación, la cosmética y los agentes farmacéuticos, por ejemplo. En particular, en el sector de los cosméticos, se sabe que la alanina muestra una acción blanqueadora de la piel (véase la bibliografía de patente 7), un derivado de α -aminoácido muestra una acción inhibidora de la paraqueratosis, una acción de contracción del poro o una acción de prevención/mejora de la piel áspera (véase la bibliografía de patente 8), un ácido cisteico o ácido homocisteico muestra una acción estimulante de la descamación de la piel o estimulante de la renovación de la epidermis (véase la bibliografía de patentes 9), un aminoácido N-acilo muestra una acción promotora del crecimiento del cabello y una acción de retención de humedad (véase la bibliografía de patentes 10), y un aminoácido esencial, tal como glutamina, presenta una acción estimulante de células (véase la bibliografía de patentes 11). Además, se sabe que la alanina tiene una acción reductora de arrugas (véase la bibliografía de patentes 12). La bibliografía de patentes 13 da a conocer procedimientos para tratar infecciones bacterianas que comprenden antibióticos penem o carbapenem en asociación con derivados de aminoácidos. La bibliografía de patentes 14 da a conocer composiciones tópicas que comprenden

N-acetil-aminoácidos y su utilización en el alivio de trastornos dermatológicos y afecciones cosméticas. La bibliografía de patente 15 da a conocer un nuevo N-dihidroferuloilaminoácido para su utilización en diversos sectores, que incluyen productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos. La bibliografía no de patentes 2 da a conocer derivados de cisteína sustituidos con azufre con actividad anticancerosa. La bibliografía no de patente 3 da a conocer 3-S-(cisteinil)indoles y su conversión en triptationinas. La bibliografía no de patente 4 da a conocer el efecto del cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio como agente deshidratante equivalente a DCC. La bibliografía no de patente 5 da a conocer análogos de metotrexato y aminopterina y su utilidad como inhibidores de la folilpoliglutamato sintetasa. La bibliografía no de patente 6 da a conocer análogos de 5-deazafolato y 5-deazatetrahidrofolato y su potencial como inhibidores de la folilpoliglutamato sintetasa:

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- [PTL 1] JP 2001-192317 A
- [PTL 2] JP 2005-089304 A
- [PTL 3] JP 33-500 A
- [PTL 4] JP 2007-191396 A
- [PTL 5] JP 2003-267856 A
- [PTL 6] JP 62-19511 A
- [PTL 7] JP 11-049629 A
- [PTL 8] JP 2006-327971 A
- [PTL 9] JP 09-110627 A
- [PTL 10] JP 11-080105 A
- [PTL 11] JP 61-289016 A
- [PTL 12] JP 11-49628 A
- [PTL 13] US 4.757.066
- [PTL 14] US 2003/0229141
- [PTL 15] JP 2006-052152

Bibliografía no de patente

- [NPL 1] Development technology for anti-aging, whitening, and moisture-retaining cosmetics, CMC Publishing Co., Ltd., Masato Suzuki (ed.)
- [NPL 2] Potential anticancer agents. V. Some sulphur-substituted derivatives of cysteine, *Journal of Organic Chemistry*, (1958), 23, 1251-1257, L Goodman *y otros*.
- [NPL 3] Conversion of Indole into 3-S-(Cysteinyl)indoles and 2-s-(cysteinyl)tryptophans an Approach to Tryptathionines, *Tetrahedron*, (1986), 42, 4503-4509, R Plate *y otros*.
- [NPL 4] 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride. Its application to the construction of heterocycles through dehydration reactions, *Journal of Organic Chemistry*, (1999), 64, 6989-6992, T Isobe *y otros*.
- [NPL 5] Methotrexate analogues. 32. Chain extension, α -carboxyl deletion, and γ -carboxyl replacement by sulfonate and phosphonate: effect on enzyme binding and cell-growth inhibition, *Journal of Medicinal Chemistry*, (1988), 7, 1326-1331, A Rosowsky *y otros*.
- [NPL 6] Side chain modified 5-deazafolate and 5-deazatetrahydrofolate analogues as mammalian folylpolyglutamate synthetase and glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibitors: synthesis and in vitro biological evaluation, *Journal of Medicinal Chemistry*, (1992), 35, 1578-1588, A Rosowsky *y otros*.

Características de la invención

Problema técnico

La presente invención se ha realizado a la vista de las circunstancias mencionadas anteriormente. Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente reductor de arrugas que sea adecuado para un ingrediente para una preparación externa para la piel y que tenga un nuevo armazón.

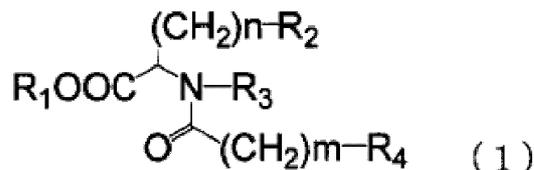
Solución al problema

Los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios para buscar un novedoso armazón que tenga una acción reductora de arrugas. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del compuesto y una sal farmacológicamente aceptable del mismo tienen excelentes efectos reductores de arrugas sobre las arrugas formadas por la exposición a los rayos ultravioleta y similares. Por tanto, se ha realizado la presente invención.

Es decir, la presente invención es como sigue.

- A. La utilización de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del

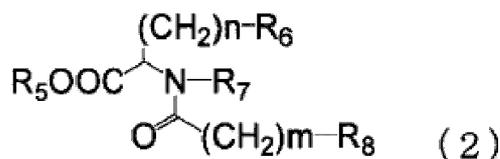
compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la reducción de una arruga:



5 en la que: R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ representa SO₃H, -SH, -S-S-X₁, -S-X₂, -SO-X₃, -SO₂-X₄, -SO₂-NY₁-X₅, o -SO₂-NY₂-Y₃, siempre que de X₁ a X₅ representan, cada uno independientemente, un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, y el Y₁ a Y₃ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

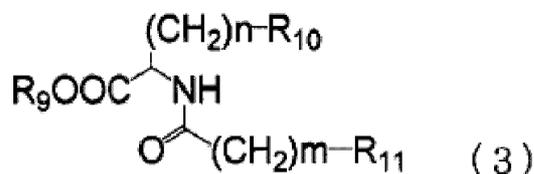
10 B. La utilización según el punto de reivindicación A, en el que la reducción de la arruga es un tratamiento reductor de arrugas seleccionado de acciones promotoras de procolágeno, acciones inhibitoras sobre las metaloproteasas de la matriz, acciones inhibitoras sobre la producción de citocinas o combinaciones de las mismas.

15 C. La utilización del compuesto, según el punto A, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2):



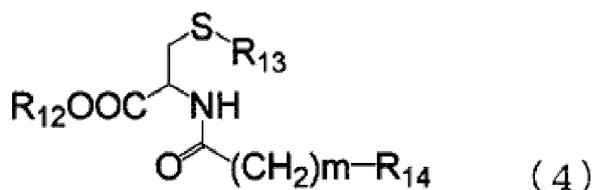
25 en la que: R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₆ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

30 D. La utilización del compuesto, según el punto A, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (3):



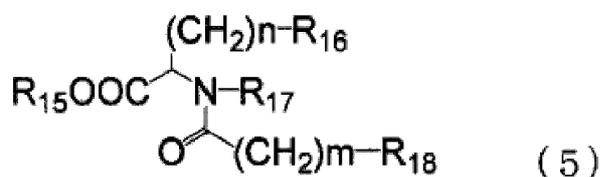
40 en la que: R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₀ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₁ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

45 E. La utilización del compuesto, según el punto A, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (4):



en la que: R₁₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₃ representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; y m representa un número entero de 0 a 3.

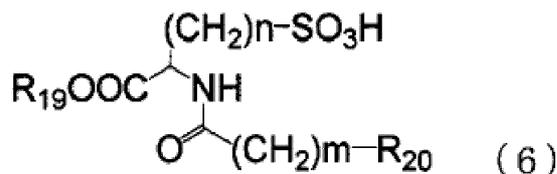
10 F. La utilización del compuesto, según el punto A, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (5):



15 en la que: R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₆ representa SO₃H o -SO₂-X₄, siempre que X₄ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

25 G. La utilización del compuesto, según el punto F, en el que: R₁₆ es -SO₃H; y R₁₇ es un átomo de hidrógeno.

H. La utilización del compuesto, según el punto A, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):

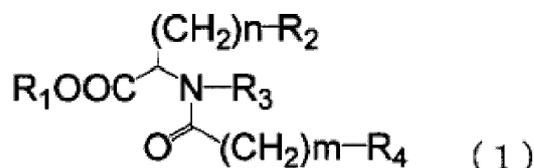


30 en la que: R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂₀ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

35 También se da a conocer:

40 <1> Un agente reductor de arrugas, incluido un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

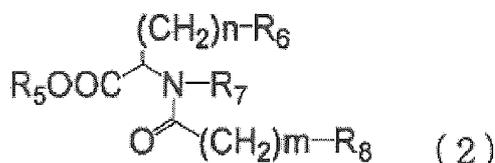
[Chem. 1]



[En la fórmula, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_2 representa $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}-\text{S}-\text{X}_1$, $-\text{S}-\text{X}_2$, $-\text{SO}-\text{X}_3$, $-\text{SO}_2-\text{X}_4$, $-\text{SO}_2-\text{NY}_1-\text{X}_5$, o $-\text{SO}_2-\text{NY}_2-\text{Y}_3$, siempre que de X_1 a X_5 representan, cada uno independientemente, un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, y el Y_1 a Y_3 representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_4 representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

<2> El agente reductor de arrugas, según el punto <1>, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2).

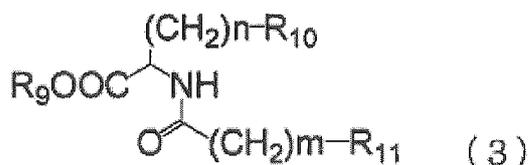
[Chem. 2]



[En la fórmula, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_6 representa $-\text{S}-\text{X}_2$, siempre que X_2 represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_8 representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

<3> El agente reductor de arrugas, según el punto <1>, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (3).

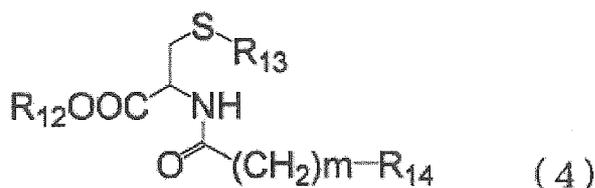
[Chem. 3]



[En la fórmula, R_9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{10} representa $-\text{S}-\text{X}_2$, siempre que X_2 represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R_{11} representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

<4> El agente reductor de arrugas, según el punto <1>, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (4).

[Chem. 4]

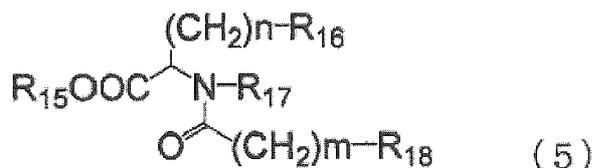


[En la fórmula, R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{13} representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un

resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R_{14} representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; y m representa un número entero de 0 a 3].

5 <5> El agente reductor de arrugas según el punto <1>, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (5).

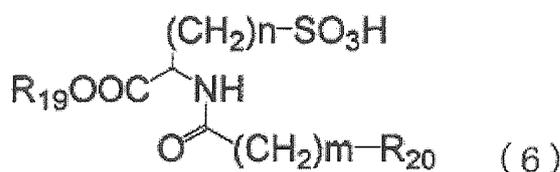
[Chem. 5]



10 [En la fórmula, R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{16} representa $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{SO}_2\text{-X}_4$, siempre que X_4 represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R_{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{18} representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

20 <6> El agente reductor de arrugas según el punto <1>, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6).

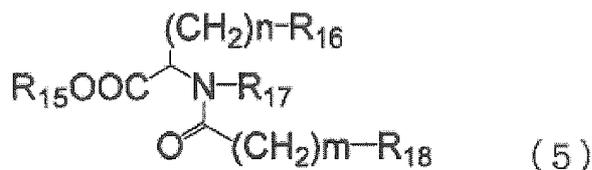
[Chem. 6]



25 [En la fórmula, R_{19} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{20} representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

30 <7> Un compuesto que está representado por la siguiente fórmula general (5), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[Chem. 7]



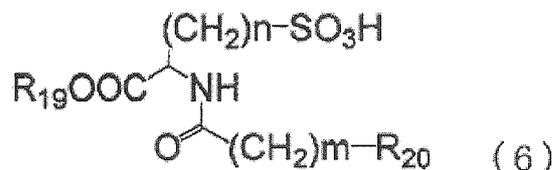
35 [En la fórmula, R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{16} representa $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{SO}_2\text{-X}_4$, siempre que X_4 represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R_{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_{18} representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n

representa un número entero de 1 ó 2].

<8> Un compuesto que está representado por la siguiente fórmula general (6), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5

[Chem. 8]



10

[En la fórmula, R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂₀ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

15

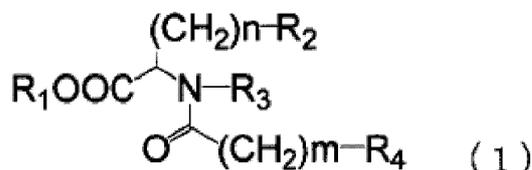
<9> Una preparación externa para la piel, incluido el agente reductor de arrugas según uno cualquiera de los puntos <1> a <6> en una cantidad de 0,001 a 20% en masa.

<10> La preparación externa para la piel según el punto <9>, en la que la preparación externa para la piel es una utilización cosmética.

20

<11> Un procedimiento reductor de arrugas, incluida la administración en un lugar que necesita reducción de arrugas, el compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[Chem. 9]



25

[En la fórmula, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ representa -SH, -SO₃H, -S-S-X₁, -S-X₂, -SO-X₃, -SO₂-X₄, -SO₂-NY₁-X₅, o -SO₂-NY₂-Y₃, siempre que de X₁ a X₅ representan, cada uno independientemente, un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, y el Y₁ a Y₃ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2].

35

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede dar a conocer la utilización del nuevo agente reductor de arrugas. Además, se da a conocer la preparación externa para piel y cosmético, conteniendo cada uno el novedoso agente reductor de arrugas. Además, se da a conocer el nuevo compuesto que tiene una acción reductora de arrugas.

40

Descripción breve de los dibujos

45

[FIG. 1] La figura 1 es un gráfico que ilustra una acción reductora de arrugas del compuesto 1 utilizando un modelo de fotoenvejecimiento.

[FIG. 2] La figura 2 es un gráfico que ilustra una acción reductora de arrugas del compuesto 2 utilizando un modelo de fotoenvejecimiento.

[FIG. 3] La figura 3 es un gráfico que ilustra una acción reductora de arrugas del compuesto 3 utilizando un modelo de fotoenvejecimiento.

[FIGS. 4] Las figuras 4 son gráficos que ilustran acciones productoras de procolágeno de los compuestos 1 y 2.

[FIGS. 5] Las figuras 5 son gráficos que ilustran acciones productoras de procolágeno de los compuestos 3 y 4.

[FIGS. 6] Las figuras 6 son gráficos que ilustran acciones productoras de procolágeno de los compuestos 5 y 6.

[FIGS. 7] Las figuras 7 son gráficos que ilustran acciones productoras de procolágeno de los compuestos 7 y 8.

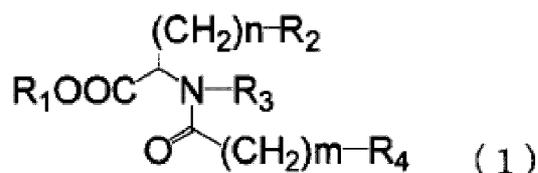
5

Descripción de las realizaciones

(1) El compuesto representado por la fórmula general (1) contenido en el agente reductor de arrugas es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10

[Chem. 10]



En la fórmula general (1), R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ representa -SH, -SO₃H, -S-S-X₁, -S-X₂, -SO-X₃, -SO₂-X₄, -SO₂-NY₁-X₅, o -SO₂-NY₂-Y₃, siempre que de X₁ a X₅ representan, cada uno independientemente, un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, y el Y₁ a Y₃ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2. En el presente documento, el resto aromático mencionado anteriormente incluye un grupo de hidrocarburo aromático, tal como un grupo toliilo, un grupo xililo, un grupo bencilo o un grupo naftilmetilo, así como un grupo aromático, tal como un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo naftilo o un grupo bifenilo.

15

20

25

Entre los ejemplos adecuados de dicho compuesto representado por la fórmula general (1) se incluyen un compuesto representado por la fórmula general (2) como se da a conocer más adelante y un compuesto representado por la fórmula general (5) como se da a conocer más adelante. El compuesto representado por la fórmula general (2) es, de forma más preferente, un compuesto representado por la fórmula general (3), de forma aún más preferente un compuesto representado por la fórmula general (4). Además, el compuesto representado por la fórmula general (5) es, de forma más preferente, un compuesto representado por la fórmula general (6). En un compuesto en el que R₂ representa un grupo tiol a partir de los compuestos representados por la fórmula general (1), los restos tiol están unidos a través de un enlace disulfuro para formar un dímero. Tal dímero también se incluye en la fórmula general (1) de la presente invención. Cabe destacar que un agente reductor de arrugas que contiene un compuesto que está incluido en la fórmula general (1) y no está incluido en ninguno de los compuestos representados por la fórmula general (2) y el compuesto representado por la fórmula general (5) es también el agente reductor de arrugas de la presente invención.

30

35

40

Entre los ejemplos específicos de cada uno de Y₁ a Y₃ en R₁ y R₂ se incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. De ellos, es preferente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y, son más preferentes, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

45

Entre los ejemplos específicos de cada uno de X₁ a X₆ en R₂ se incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo piridilo, un grupo quinolilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo, un grupo 2-hidroxi-etilo, un grupo 2-hidroxi-propilo, un grupo 3-hidroxi-propilo y un grupo 2,3-dihidroxi-propilo.

50

R₂ representa, preferentemente, -SO₃H, -S-X₂, o -SO₂-X₄.

Entre los ejemplos específicos de R₃ se incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo y un grupo octanoilo. De ellos, son preferentes un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo y un grupo propionilo.

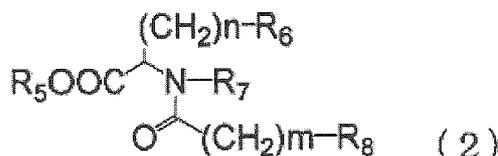
55

Entre los ejemplos específicos de R₄ se incluyen un grupo fenilo, un grupo toliilo, un grupo etilfenilo, un grupo

- propilfenilo, un grupo butilfenilo, un grupo pentilfenilo, un grupo hexilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo butiloxifenilo, un grupo pentiloxifenilo, un grupo hexiloxifenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo clorofenilo, un grupo diclorofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo cianofenilo, un grupo (N-metilamino)fenilo, un grupo (N-etilamino)fenilo, un grupo (N-propilamino)fenilo, un grupo (N-butilamino)fenilo, un grupo N,N-(dimetilamino)fenilo, un grupo N,N-(dietilamino)fenilo, un grupo N,N-(dipropilamino)fenilo, un grupo N,N-(dibutilamino)fenilo, un grupo acetilfenilo, un grupo propionilfenilo, un grupo butirilfenilo, un grupo carboxilfenilo, un grupo ametoxicarbonilfenilo, un grupo etoxicarbonilfenilo, un grupo propiloxicarbonilfenilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo hidroxinaftilo, un grupo aminonaftilo, un grupo fluoronaftilo, un grupo trifluorometilnaftilo, un grupo acetilnaftilo, un grupo carboxinnaftilo, un grupo metoxicarbonilnaftilo, un grupo etoxicarbonilnaftilo, un grupo bifenilo, un grupo piridilo y un grupo quinolilo. De ellos, se prefieren un grupo fenilo, un grupo toluilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorofenilo, un grupo naftilo, un grupo bifenilo y similares.
- 15 El compuesto representado por la fórmula general (1) se puede fabricar mediante un procedimiento tal como se da a conocer más adelante. Dicho compuesto muestra, por ejemplo, una potencia excelente para el efecto reductor de arrugas del compuesto y/o el perfil de penetración en la piel del compuesto. Como resultado, el compuesto tiene una ventaja en términos de tener un excelente efecto reductor de arrugas sobre las arrugas formadas por la exposición a los rayos ultravioleta y similares. Además, el compuesto tiene una propiedad de baja irritación de la piel, propiedades de sensibilización y similares, y, por lo tanto, tiene una seguridad extremadamente alta para la piel. Además, el compuesto es altamente soluble no solo en un disolvente no polar sino también en un disolvente polar, y por lo tanto, no existe riesgo o el riesgo de que la cantidad de mezcla del propio compuesto esté restringida sea extremadamente bajo. Dichos compuestos tienen acciones promotoras de producción de procolágeno y expresan efectos reductores de arrugas. Además, también se estima que los efectos reductores de arrugas se expresan a través de las acciones inhibitoras mencionadas anteriormente sobre MMP o IL-1 o IL-6.

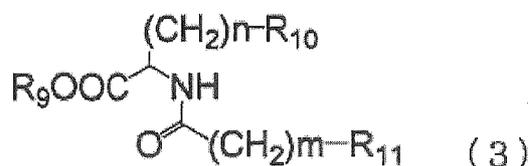
De los compuestos representados por la fórmula general (1), se dan a conocer los compuestos representados por la siguiente fórmula general (2), (3) y (4).

[Chem. 11]



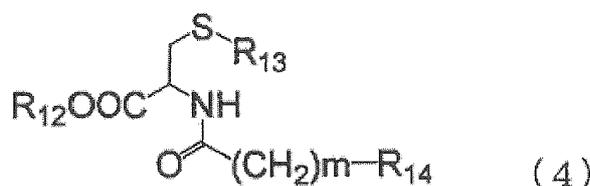
- En la fórmula general (2), R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₆ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

[Chem. 12]



- En la fórmula general (3), R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₀ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₁ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

[Chem. 13]



En la fórmula general (4), R₁₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₃ representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; y m representa un número entero de 0 a 3.

Tal como se ha descrito anteriormente, la fórmula general (2) es una forma preferente de la fórmula general (1), la fórmula general (3) es una forma más preferente de la fórmula general (1) y la fórmula general (4) es una forma aún más preferente de la fórmula general (1).

Entre los ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (4) se incluyen (N-benzoil)cisteína, (N-toluil)cisteína, (N-metoxibenzoil)cisteína, (N-bifenilcarbonil)cisteína, (N-bencilcarbonil)cisteína, (N-benzoil-S-metil)cisteína, (S-metil-N-toluil)cisteína, [N-(etilbenzoil)-S-metil]cisteína, [S-metil-N-(propilbenzoil)]cisteína, [N-(butilbenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(etoxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(propiloxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(butiloxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(hidroxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(aminobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(N'-metilaminobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(N'-etilaminobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(N',N'-dietilaminobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(fluorobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(trifluorometilbenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(clorobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(diclorobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(nitrobenzoil)-S-metil]cisteína, [(N-cianobenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(carboxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxicarbonilbenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(etoxicarbonilbenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(acetilbenzoil)-S-metil]cisteína, [S-metil-N-(propionilbenzoil)]cisteína, [N-(butirilbenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(naftoil)-S-metil]cisteína, [N-(metilnaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxinaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(hidroxinaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(aminonaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(acetilnaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(fluoronaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxicarbonilnaftoil)-S-metil]cisteína, [N-(bifenilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxibifenilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(bencilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(feniletilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(fenilpropilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(toluil)metilcarbonil]cisteína, [N-(toluiletilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(toluilpropilcarbonil)-S-metil]cisteína, [S-metil-N-(piridilcarbonil)]cisteína, [S-metil-N-(quinolilcarbonil)]cisteína, éster metílico de [(N-benzoil-S-metil)cisteína], éster etílico de [(N-benzoil-S-metil)cisteína], éster propílico de [(N-benzoil-S-metil)cisteína], éster metílico de [(S-metil-N-toluil)cisteína], éster etílico de [(S-metil-N-toluil)cisteína], éster propílico de [(S-metil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-metil-N-(metoxibenzoil)cisteína], éster etílico de [(S-metil-N-(metoxibenzoil)cisteína], éster propílico de [(S-metil-N-(metoxibenzoil)cisteína], éster metílico de [N-(bifenilcarbonil)-S-metil]cisteína], éster etílico de [N-(bifenilcarbonil)-S-metil]cisteína], éster propílico de [N-(bifenilcarbonil)-S-metil]cisteína], éster metílico de [N-(bencilcarbonil)-S-metil]cisteína], éster etílico de [N-(bencilcarbonil)-S-metil]cisteína], éster propílico de [N-(bencilcarbonil)-S-metil]cisteína], (N-benzoil-S-etil)cisteína, (N-benzoil-S-propil)cisteína, (N-benzoil-S-butil)cisteína, (N-benzoil-S-fenil)cisteína, (N-benzoil-S-bencil)cisteína, (N-benzoil-S-feniletil)cisteína, (N-benzoil-S-piridil)cisteína, (N-benzoil-S-quinolil)cisteína, (N-benzoil-S-naftil)cisteína, (N-bencil-S-bifenil)cisteína, (S-etil-N-toluil)cisteína, (S-propil-N-toluil)cisteína, (S-butil-N-toluil)cisteína, (S-fenil-N-toluil)cisteína, (S-bencil-N-toluil)cisteína, (S-feniletil-N-toluil)cisteína; (S-piridil-N-toluil)cisteína, (S-quinolil-N-toluil)cisteína, (S-naftil-N-toluil)cisteína, (N-toluil-S-bifenil)cisteína, (S-etil-N-metoxibenzoil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-propil)cisteína, (S-butil-N-metoxibenzoil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-fenil)cisteína, (S-bencil-N-metoxibenzoil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-feniletil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-piridil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-quinolil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-naftil)cisteína, (S-bifenil-N-metoxibencil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-etil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-propil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-butil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-fenil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-bencil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-feniletil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-piridil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-quinolil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-naftil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-bifenil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-etil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-propil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-butil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-fenil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-feniletil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-piridil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-quinolil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-naftil)cisteína, (N-bencilcarbonil-S-bifenil)cisteína, éster metílico de [(S-etil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-propil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-butil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-fenil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-bencil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-feniletil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-piridil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-quinolil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(S-naftil-N-toluil)cisteína], éster metílico de [(N-toluil-S-bifenil)cisteína], éster metílico de [(S-etil-N-metoxibenzoil)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-propil)cisteína], éster metílico de [(S-butil-N-metoxibenzoil)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-

fenil)cisteína], éster metílico de [(S-bencil-N-metoxibenzoil)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-feniletíl)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-piridil)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-quinolil)cisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-naftil)cisteína], éster metílico de [(S-bifenil-N-metoxibencil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-etil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-propil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-butil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-fenil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-bencil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-feniletíl)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-piridil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-quinolil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-naftil)cisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-bifenil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-etil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-propil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-butil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-fenil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-bencil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-feniletíl)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-piridil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-quinolil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-naftil)cisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-bifenil)cisteína], (N-benzoil)homocisteína, (N-toluil)homocisteína, (N-metoxibenzoil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil)homocisteína, (N-bencilcarbonil)homocisteína, (N-benzoil)metionine, [N-(toluil)]metionina, [N-(etilbenzoil)]metionine, [N-(propilbenzoil)]metionine, [N-(butilbenzoil)]metionina, [N-(metoxibenzoil)]metionina, [N-(etoxibenzoil)]metionina, [N-(propiloxibenzoil)]metionina, [N-(butiloxibenzoil)]metionina, [N-(hidroxibenzoil)]metionina, [N-(aminobenzoil)]metionina, [N-(N'-metilaminobenzoil)]metionina, [N-(N'-etilaminobenzoil)]metionina, [N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)]metionina, [N-(N',N'-dietilaminobenzoil)]metionina, [N-(fluorobenzoil)]metionina, [N-(trifluorometilbenzoil)]metionina, [N-(clorobenzoil)]metionina, [N-(diclorobenzoil)]metionina, [N-(nitrobenzoil)]metionina, [(N-cianobenzoil)]metionina, [N-(carboxibenzoil)]metionina, [N-(metoxicarbonilbenzoil)]metionina, [N-(etoxicarbonilbenzoil)]metionina, [N-(acetilbenzoil)]metionina, [N-(propionilbenzoil)]metionina, [N-(butirilbenzoil)]metionina, [N-(naftoil)]metionina, [N-(metilnaftoil)]metionina, [N-(metoxinaftoil)]metionina, [N-(hidroxinaftoil)]metionina, [N-(aminonaftoil)]metionina, [N-(acetilnaftoil)]metionina, [N-(fluoronaftoil)]metionina, [N-(carboxinaftoil)]metionina, [N-(metoxicarbonilnaftoxi)]metionina, [N-(bifenilcarbonil)]metionina, [N-(metoxibifenilcarbonil)]metionina, N-(bencilcarbonil)metionina, N-(feniletílcarbonil)metionina, N-(fenilpropilcarbonil)metionina, [N-(toluilmetil)carbonil]metionina, [N-(toluiletíl)carbonil]metionina, [N-(toluilpropil)carbonil]metionina, N-(piridilcarbonil)metionina, N-(quinolilcarbonil)metionina, éster metílico de [(N-benzoil)metionina], éster etílico de [(N-benzoil)metionina], éster propílico de [(N-benzoil)metionina], éster metílico de [(N-benzoil)metionina], éster etílico de [(N-benzoil)metionina], éster propílico de [(N-benzoil)metionina], éster metílico de [(N-benzoil)metionina], éster etílico de [(N-benzoil)metionina], éster propílico de [(N-benzoil)metionina], éster metílico de [(N-benzoil)metionina], éster etílico de [(N-benzoil)metionina], éster propílico de [(N-bencilcarbonil)metionina], estereoisómeros de los compuestos descritos anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De ellos, los más preferentes son N-(benzoil)cisteína, N-(toluil)cisteína, N-(metoxibenzoil)cisteína, N-(bifenilcarbonil)cisteína, N-(bencilcarbonil)cisteína, [N-(benzoil)-S-metil]cisteína, [N-(toluil)-S-metil]cisteína, [N-(metoxibenzoil)-S-metil]cisteína, [N-(bifenilcarbonil)-S-metil]cisteína, [N-(bencilcarbonil)-S-metil]cisteína, éster metílico de [N-(benzoil)cisteína], éster metílico de [N-(toluil)cisteína], éster metílico de [N-(metoxibenzoil)cisteína], éster metílico de [N-(bifenilcarbonil)cisteína], éster metílico de [N-(bencilcarbonil)cisteína], (N-benzoil)metionina, [N-(toluil)]metionina, estereoisómeros de los compuestos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

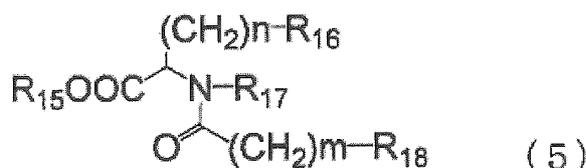
De los compuestos representados por la fórmula general (3), los ejemplos específicos de los compuestos que no están incluidos en la fórmula general (4) incluyen (N-benzoil-S-etil)homocisteína, (N-benzoil-S-propil)homocisteína, (N-benzoil-S-butil)homocisteína, (N-benzoil-S-fenil)homocisteína, (N-benzoil-S-bencil)homocisteína, (N-benzoil-S-feniletíl)homocisteína, (N-benzoil-S-piridil)homocisteína, (N-benzoil-S-quinolil)homocisteína, (N-benzoil-S-naftil)homocisteína, (N-bencil-S-bifenil)homocisteína, (S-etil-N-toluil)homocisteína, (S-propil-N-toluil)homocisteína, (S-butil-N-toluil)homocisteína, (S-fenil-N-toluil)homocisteína, (S-bencil-N-toluil)homocisteína, (S-feniletíl-N-toluil)homocisteína, (S-piridil-N-toluil)homocisteína, (S-quinolil-N-toluil)homocisteína, (S-naftil-N-toluil)homocisteína, (N-toluil-S-bifenil)homocisteína, (S-etil-N-metoxibenzoil)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-propil)homocisteína, (S-butil-N-metoxibenzoil)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-fenil)homocisteína, (S-bencil-N-metoxibenzoil)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-feniletíl)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-piridil)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-quinolil)homocisteína, (N-metoxibenzoil-S-naftil)homocisteína, (S-bifenil-N-metoxibencil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-etil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-propil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-butil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-fenil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-bencil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-feniletíl)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-piridil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-quinolil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-naftil)homocisteína, (N-bifenilcarbonil-S-bifenil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-etil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-propil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-butil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-fenil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-bencil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-feniletíl)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-piridil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-quinolil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-naftil)homocisteína, (N-bencilcarbonil-S-bifenil)homocisteína, éster metílico de [(S-etil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-propil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-butil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-fenil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-bencil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-feniletíl-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-piridil-N-

toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-quinolil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(S-naftil-N-toluil)homocisteína], éster metílico de [(N-toluil-S-bifenil)homocisteína], éster metílico de [(S-etil-N-metoxibenzoil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-propil)homocisteína], éster metílico de [(S-butiril-N-metoxibenzoil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-fenil)homocisteína], éster metílico de [(S-bencil-N-metoxibenzoil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-feniletil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-piridil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-quinolil)homocisteína], éster metílico de [(N-metoxibenzoil-S-naftil)homocisteína], éster metílico de [(S-bifenil-N-metoxibencil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-etil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-propil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-butiril)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-fenil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-bencil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-feniletil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-piridil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-quinolil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-naftil)homocisteína], éster metílico de [(N-bifenilcarbonil-S-bifenil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-etil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-propil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-butiril)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-fenil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-bencil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-feniletil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-piridil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-quinolil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-naftil)homocisteína], éster metílico de [(N-bencilcarbonil-S-bifenil)homocisteína], estereoisómeros de los compuestos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

De los compuestos representados por la fórmula general (2), los ejemplos específicos de los compuestos que no están incluidos en la fórmula general (3) y (4) incluyen (N-acetil-N-benzoil-S-metil)cisteína, (N-benzoil-N-propionil-S-metil)cisteína, (N-benzoil-N-butiril-S-metil)cisteína, (N-acetil-N-toluil-S-metil)cisteína, (S-metil-N-propionil-N-toluil)cisteína, (N-butiril-S-metil-N-toluil)cisteína, (N-acetil-S-metil-N-metoxibenzoil)cisteína, (N-metoxibenzoil-S-metil-N-propionil)cisteína, (N-butiril-N-metoxibenzoil-S-metil)cisteína, (N-acetil-N-bifenilcarbonil-S-metil)cisteína, (N-bifenilcarbonil-S-metil-N-propionil)cisteína, (N-butiril-N-bifenilcarbonil-S-metil)cisteína, (N-acetil-N-bencilcarbonil-S-metil)cisteína, (N-propionil-N-bencilcarbonil-S-metil)cisteína, (N-butiril-N-bencilcarbonil-S-metil)cisteína, (N-acetil-N-benzoil)metionina, (N-benzoil-N-propionil)metionina, (N-benzoil-N-butiril)metionina, (N-acetil-N-toluil)metionina, (N-propionil-N-toluil)metionina, (N-butiril-N-toluil)metionina, (N-acetil-N-metoxibenzoil)metionina, (N-metoxibenzoil-N-propionil)metionina, (N-butiril-N-metoxibenzoil)metionina, (N-acetil-N-bifenilcarbonil)metionina, (N-bifenilcarbonil-N-propionil)metionina, (N-butiril-N-bifenilcarbonil)metionina, (N-acetil-N-bencilcarbonil)metionina, (N-propionil-N-bencilcarbonil)metionina, (N-butiril-N-bencilcarbonil)metionina, estereoisómeros de los compuestos, o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

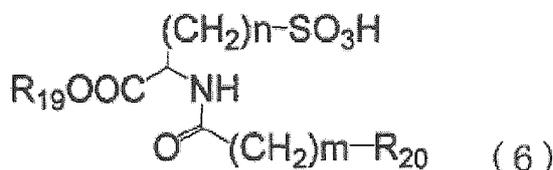
De los compuestos representados por la fórmula general (1), se dan a conocer los compuestos representados por las siguientes fórmulas generales (5) y (6). Cualquiera de los compuestos representados por las fórmulas generales (5) y (6) es un nuevo compuesto.

[Chem. 14]



En la fórmula general (5), R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₆ representa -SO₃H o -SO₂-X₄, siempre que X₄ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

[Chem. 15]



50

En la fórmula general (6), R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂₀ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

Como se ha descrito anteriormente, la fórmula general (5) es una forma preferente de la fórmula general (1) y la fórmula general (6) es una forma más preferente de la fórmula general (1). Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula general (6) incluyen ácido N-(benzoil)cisteico, ácido N-(toluil)cisteico, ácido N-(etilbenzoil)cisteico, ácido N-(propilbenzoil)cisteico, ácido N-(butilbenzoil)cisteico, ácido N-(pentilbenzoil)cisteico, ácido N-(hexilbenzoil)cisteico, ácido N-(heptilbenzoil)cisteico, ácido N-(octilbenzoil)cisteico, ácido N-(metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(etoxibenzoil)cisteico, ácido N-(propiloxibenzoil)cisteico, ácido N-(butiloxibenzoil)cisteico, ácido N-(hidroxibenzoil)cisteico, ácido N-(aminobenzoil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(fluorobenzoil)cisteico, ácido N-(trifluorometilbenzoil)cisteico, ácido N-(clorobenzoil)cisteico, ácido N-(diclorobenzoil)cisteico, ácido N-(nitrobenzoil)cisteico, ácido N-(cianobenzoil)cisteico, ácido N-(carboxibenzoil)cisteico, ácido N-(metoxicarbonilbenzoil)cisteico, ácido N-(etoxicarbonilbenzoil)cisteico, ácido N-(acetilbenzoil)cisteico, ácido N-(propionilbenzoil)cisteico, ácido N-(butirilbenzoil)cisteico, ácido N-(naftoil)cisteico, ácido N-(metilnaftoil)cisteico, ácido N-(metoxinaftoil)cisteico, ácido N-(hidroxinaftoil)cisteico, ácido N-(aminonaftoil)cisteico, ácido N-(acetilnaftoil)cisteico, ácido N-(fluoronaftoil)cisteico, ácido N-(metoxicarbonilnaftoil)cisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(metoxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(bencilcarbonil)cisteico, ácido N-(feniletilcarbonil)cisteico, ácido N-(fenilpropilcarbonil)cisteico, ácido N-(fenilbutilcarbonil)cisteico, ácido N-(toluilmetilcarbonil)cisteico, ácido N-(toluiletilcarbonil)cisteico, ácido N-(toluilpropilcarbonil)cisteico, ácido N-(toluilbutilcarbonil)cisteico, ácido N-(piridincarbonil)cisteico, ácido N-(quinolincarbonil)cisteico, éster metílico de (ácido N-benzoil)cisteico, éster etílico de (ácido N-benzoil)cisteico, éster propílico de (ácido N-benzoil)cisteico, éster butílico de (ácido N-benzoil)cisteico, éster metílico de (ácido N-toluil)cisteico, éster etílico de (ácido N-toluil)cisteico, éster propílico de (ácido N-toluil)cisteico, éster butílico de (ácido N-toluil)cisteico, éster metílico de [ácido (N-toluil)cisteico], éster etílico de [ácido (N-toluil)cisteico], éster propílico de [ácido (N-toluil)cisteico], éster butílico de [ácido (N-toluil)cisteico], éster metílico de [ácido (N-metoxibenzoil)cisteico], éster etílico de [ácido (N-metoxibenzoil)cisteico], éster propílico de [ácido (N-metoxibenzoil)cisteico], éster metílico de [ácido (N-bifenilcarbonil)cisteico], éster etílico de [ácido (N-bifenilcarbonil)cisteico], éster propílico de [ácido (N-bifenilcarbonil)cisteico], éster metílico de [ácido (N-bencilcarbonil)cisteico], éster etílico de [ácido (N-bencilcarbonil)cisteico], éster propílico de [ácido (N-bencilcarbonil)cisteico], ácido N-(benzoil)homocisteico, ácido N-(toluil)homocisteico, ácido N-(etilbenzoil)homocisteico, ácido N-(propilbenzoil)homocisteico, ácido N-(butilbenzoil)homocisteico, ácido N-(pentilbenzoil)homocisteico, ácido N-(hexilbenzoil)homocisteico, ácido N-(heptilbenzoil)homocisteico, ácido N-(octilbenzoil)homocisteico, ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico, ácido N-(etoxibenzoil)homocisteico, ácido N-(propiloxibenzoil)homocisteico, ácido N-(butiloxibenzoil)homocisteico, ácido N-(hidroxibenzoil)homocisteico, ácido N-(aminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N'-metilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N'-etilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(fluorobenzoil)homocisteico, ácido N-(trifluorometilbenzoil)homocisteico, ácido N-(clorobenzoil)homocisteico, ácido N-(diclorobenzoil)homocisteico, ácido N-(nitrobenzoil)homocisteico, ácido N-(cianobenzoil)homocisteico, ácido N-(carboxibenzoil)homocisteico, ácido N-(metoxicarbonilbenzoil)homocisteico, ácido N-(etoxicarbonilbenzoil)homocisteico, ácido N-(acetilbenzoil)homocisteico, ácido N-(propionilbenzoil)homocisteico, ácido N-(butirilbenzoil)homocisteico, ácido N-(naftoil)homocisteico, ácido N-(metilnaftoil)homocisteico, ácido N-(metoxinaftoil)homocisteico, ácido N-(hidroxinaftoil)homocisteico, ácido N-(aminonaftoil)homocisteico, ácido N-(acetilnaftoil)homocisteico, ácido N-(fluoronaftoil)homocisteico, ácido N-(metoxicarbonilnaftoil)homocisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(metoxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(feniletilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fenilpropilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fenilbutilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fenilpentilcarbonil)homocisteico, ácido N-(naftilmetilcarbonil)homocisteico, ácido N-(naftiletilcarbonil)homocisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(piridincarbonil)homocisteico, ácido N-(quinolincarbonil)homocisteico, éster metílico de [ácido N-(benzoil)homocisteico], éster etílico de [ácido N-(benzoil)homocisteico], éster propílico de [ácido N-(benzoil)homocisteico], éster butílico de [ácido N-(benzoil)homocisteico], éster metílico de [ácido N-(toluil)homocisteico], éster etílico de [ácido N-(toluil)homocisteico], éster propílico de [ácido N-(toluil)homocisteico], éster butílico de [ácido N-(toluil)homocisteico], éster metílico de [ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico], éster etílico de [ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico], éster propílico de [ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico], éster butílico de [ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico], éster metílico de [ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico], éster etílico de [ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico], éster propílico de [ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico], éster butílico de [ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico], éster metílico de [ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico], éster etílico de [ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico], éster propílico de [ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico], éster butílico de [ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico], estereoisómeros de los compuestos descritos anteriormente y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos. De estos, los más preferentes son ácido N-(benzoil)cisteico, ácido N-(toluil)cisteico, ácido N-(metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(bencilcarbonil)cisteico, ácido N-(benzoil)homocisteico, ácido N-(toluil)homocisteico, ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico, estereoisómeros de los compuestos, sales farmacológicamente aceptables de los mismos y similares.

De los compuestos representados por la fórmula general (5), ejemplos específicos de los compuestos que no están incluidos en la fórmula general (6) incluyen ácido (N-acetil-N-benzoil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-propionil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-butilil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-isobutilil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-valeril)cisteico, ácido (N-benzoil-N-isovaleril)cisteico, ácido (N-benzoil-N-pivaloil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-hexanoil)cisteico, ácido (N-benzoil-N-octanoil)cisteico, ácido (N-acetil-N-toluil)cisteico, ácido (N-propionil-N-toluil)cisteico, ácido (N-butilil-N-toluil)cisteico, ácido (N-isobutilil-N-toluil)cisteico, ácido (N-toluil-N-valeril)cisteico, ácido (N-isovaleril-N-toluil)cisteico, ácido (N-pivaloil-N-toluil)cisteico, ácido (N-hexanoil-N-toluil)cisteico, ácido (N-octanoil-N-toluil)cisteico, ácido (N-acetil-N-metoxibenzoil)cisteico, ácido (N-metoxibenzoil-N-propionil)cisteico, ácido (N-butilil-N-metoxibenzoil)cisteico, ácido (N-isobutilil-N-metoxibenzoil)cisteico, ácido (N-metoxibenzoil-N-valeril)cisteico, ácido (N-isovaleril-N-metoxibenzoil)cisteico, ácido (N-metoxibenzoil-N-pivaloil)cisteico, ácido (N-hexanoil-N-metoxibenzoil)cisteico, ácido (N-metoxibenzoil-N-octanoil)cisteico, ácido (N-acetil-N-bifenilcarbonil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-propionil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-butilil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-isobutilil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-valeril)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-isovaleril)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-pivaloil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-hexanoil)cisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-octanoil)cisteico, ácido (N-acetil-N-bencilcarbonil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-propionil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-butilil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-isobutilil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-valeril)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-isovaleril)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-pivaloil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-hexanoil)cisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-octanoil)cisteico, ácido (N-acetil-N-benzoil)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-propionil)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-butilil)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-valeril)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-pivaloil)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-hexanoil)homocisteico, ácido (N-benzoil-N-octanoil)homocisteico, ácido (N-acetil-N-toluil)homocisteico, ácido (N-propionil-N-toluil)homocisteico, ácido (N-butilil-N-toluil)homocisteico, ácido (N-acetil-N-metoxibenzoil)homocisteico, ácido (N-propionil-N-metoxibenzoil)homocisteico, ácido (N-butilil-N-metoxibenzoil)homocisteico, ácido (N-acetil-N-bifenilcarbonil)homocisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-propionil)homocisteico, ácido (N-bifenilcarbonil-N-toluil)homocisteico, ácido (N-acetil-N-bencilcarbonil)homocisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-propionil)homocisteico, ácido (N-bencilcarbonil-N-butilil)homocisteico, estereoisómeros de los compuestos descritos anteriormente o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

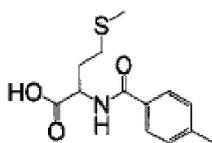
Los compuestos representados por las fórmulas generales (1) a (6) tienen excelentes efectos reductores de arrugas sobre las arrugas formadas por la exposición a rayos ultravioleta y similares y los efectos reductores de arrugas se expresan mediante acciones de estimulación-producción de procolágeno. Además, también se estima que los efectos reductores de arrugas se expresan a través de acciones inhibitoras en las metaloproteasas de la matriz tales como MMP1, MMP9 y MMP13 o acciones inhibitoras en la producción de citocinas tales como IL-1 e IL-6.

Los compuestos representados por la fórmula general (1) a (6) se pueden fabricar utilizando reactivos comercialmente disponibles como materias primas según los procedimientos de los ejemplos de producción que se dan a conocer más adelante. Dichos compuestos pueden utilizarse cada uno directamente como agente reductor de arrugas. Como alternativa, los compuestos se convierten en la forma de sales mediante tratamientos con ácidos o bases farmacológicamente aceptables, y se pueden utilizar las sales. Entre los ejemplos adecuados de las sales se incluyen: sales de ácidos minerales, tales como un clorhidrato, un sulfato, un nitrato, un fosfato y un carbonato; sales de ácidos orgánicos tales como un maleato, fumarato, oxalato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, paratoluenosulfonato y bencenosulfonato; sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; sales de aminas orgánicas tales como una sal de trietilamina, una sal de trietanolamina, una sal de amonio, una sal de monoetanolamina y una sal de piperidina; y sales de aminoácidos básicas tales como una sal de lisina y un alginato.

En lo sucesivo, se dan a conocer ejemplos de producción del agente reductor de arrugas.

<Ejemplo de producción 1> Síntesis del compuesto 1

[Chem. 16]



N-(toluil)metionina (Compuesto 1)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 5 (g) (33,5 mmol) de L-metionina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 20 (ml) de 1,4-dioxano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 10 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de un enfriamiento suficiente, se dejaron caer, sucesivamente, 9,21 (ml) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 (N) y 4,21 (ml) de cloruro de p-toluido

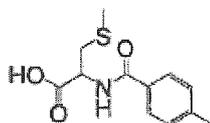
(Sigma-Aldrich Co.) mientras se evitaba que subiera la temperatura de la solución. Después de completar la introducción, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el 1,4-dioxano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó, a continuación, a 2 o menos con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se disolvieron y se extrajeron con acetato de etilo y, a continuación, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La solución de acetato de etilo resultante se concentró para la cristalización. Los cristales resultantes se lavaron con éter diisopropílico y, a continuación, se filtraron y se secaron para proporcionar 6,99 (g) (26,1 mmol) de compuesto 1 que tenía la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,13 (3H, s), 2,18 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,66 (2H, t), 4,91 (1H, c), 7,13 (1H, d), 7,24 (2H, d), 7,71 (2H, d).

FAB-MS (modo de ion positivo): $M/z=268$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

15 <Ejemplo de producción 2> Síntesis del compuesto 2

[Chem. 17]



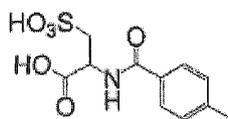
[S-metil-N-toluil]cisteína (Compuesto 2)

20 En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 5 (g) (37,0 mmol) de S-metil-L-cisteína (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 20 (ml) de 1,4-dioxano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 10 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de un enfriamiento suficiente, se dejaron caer, sucesivamente, 10,2 (ml) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 (N) y 4,9 (ml) de cloruro de p-toluido (Sigma-Aldrich Co.) mientras se evitaba que subiera la temperatura de la solución. Después de completar la introducción, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el 1,4-dioxano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó, a continuación, a 2 o menos con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se disolvieron y se extrajeron con acetato de etilo y, a continuación, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. La solución de acetato de etilo resultante se concentró para la cristalización. Los cristales resultantes se lavaron con éterdiisopropílico y, a continuación, se filtraron y se secaron para proporcionar cristales brutos. Los cristales brutos resultantes se suspendieron en acetato de etilo y la temperatura se aumentó a 60°C. Después de que se había confirmado la disolución completa, se dejaron caer 40 (ml) de éter diisopropílico para precipitar los cristales. La suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se filtró y se secó para proporcionar 2,87 (g) (11,3 mmol) de compuesto 2 que tenía la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,16 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,15 (2H, m), 4,98 (1H, c), 7,09 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,72 (2H, d).
FAB-MS (modo de ion positivo): $M/z=254$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 276 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

40 <Ejemplo de producción 3> Síntesis del compuesto 3

[Chem. 18]



Ácido N-(toluil)cisteico (Compuesto 3)

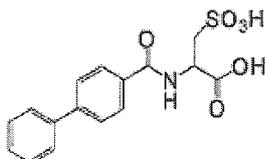
45 En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 5 (g) (26,7 mmol) de ácido L-cisteico monohidrato (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 20 (ml) de 1,4-dioxano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 10 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de un enfriamiento suficiente, se dejaron caer, sucesivamente, 10,7 (ml) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 (N) y 3,36 (ml) de cloruro de p-toluido (Sigma-Aldrich Co.) mientras se evitaba que subiera la temperatura de la solución. Después de completar la introducción, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el 1,4-dioxano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a continuación a 2 o menos con ácido clorhídrico. La solución acuosa resultante se liofilizó y se extrajo un material objetivo con

metanol. Después de eliminar el metanol por evaporación a presión reducida, se llevaron a cabo cristalización y filtración. Los cristales recogidos por filtración se secaron para proporcionar 5,79 (g) (20,2 mmol) del compuesto 3 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

- 5 RMN de ^1H (D_2O): δ 2,32 (3H, s), 3,46 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,25 (2H, d), 7,64 (2H, d).
FAB-MS (modo de ion negativo): $M/z=286$ 6 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), 308 ($[\text{M}+\text{Na}-\text{H}]^-$)

<Ejemplo de producción 4> Síntesis del compuesto 4

[Chem. 19]



10

Ácido N-(4-fenilbenzoil)-L-cisteico (Compuesto 4)

15 En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (11,8 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 12 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de suficiente enfriamiento, se añadieron sucesivamente 2,94 (g) (21,3 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,05 (g) de cloruro de 4-fenilbenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) mientras se evitaba el aumento de la temperatura de la solución. Se realizó una reacción en el baño de hielo durante 1,5 horas y, a continuación, se añadieron nuevamente 1,02 (g) de cloruro de 4-fenilbenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 2 o menos con ácido clorhídrico. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua. Los cristales resultantes se lavaron suspendiéndolos en acetona y, a continuación, se filtraron. Los cristales recogidos por filtración se secaron a 60°C para proporcionar 2,37 (g) (6,78 mmol) del compuesto 4 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

20

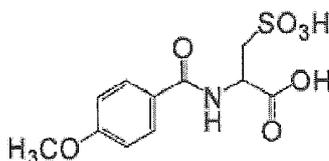
25

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,96 (2H, m), 4,54 (1H, q), 7,42 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,74 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,90 (2H, d), 8,94 (1H, d). FAB-MS (modo de ion negativo): $M/z=348$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

30

<Ejemplo de producción 5> Síntesis del compuesto 5

[Chem. 20]



Ácido N-(4-metoxibenzoil)-L-cisteico (Compuesto 5)

35

40 En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (11,8 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 12 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de suficiente enfriamiento, se añadieron sucesivamente 2,94 (g) (21,3 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 1,61 (g) de cloruro de 4-metoxibenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) mientras se evitaba el aumento de la temperatura de la solución. Se realizó una reacción en el baño de hielo durante 1 hora y, a continuación, se añadieron nuevamente 0,81 (g) de cloruro de 4-metoxibenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 2 o menos con ácido clorhídrico. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua. El filtrado se concentró y los cristales precipitados se filtraron de nuevo. Los cristales resultantes se combinaron y después se lavaron mediante su suspensión en acetona. Los cristales se filtraron y los cristales recogidos por filtración se secaron a continuación a 60°C para proporcionar 2,47 (g) (8,14

45

mmol) del compuesto 5 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

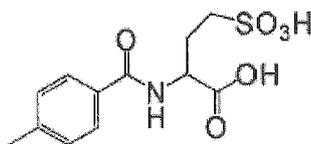
RMN de ^1H (D_2O): δ 3,45 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,85 5 (1H, m), 7,00 (2H, d), 7,72 (2H, d).

FAB-MS (modo de ion negativo): $M/z=302$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

5

<Ejemplo de producción 6> Síntesis del compuesto 6

[Chem. 21]



Ácido-toluil-DL-homocisteico (Compuesto 6)

10

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (10,9 mmol) de ácido DL-homocisteico (Sigma-Aldrich Co.), 12 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de un enfriamiento suficiente, se añadieron 2,71 (g) (19,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se añadieron sucesivamente 1,49 (g) de cloruro de p-toluido (Sigma-Aldrich Co.) mientras se evitaba que subiera la temperatura de la solución. Se realizó una reacción en el baño de hielo durante 1 hora y, a continuación, se añadieron nuevamente 0,76 (g) de cloruro de o-toluido (Sigma-Aldrich Co.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 2 o menos con ácido clorhídrico. La solución se filtró y después el filtrado se concentró y se complementó con metanol. Los cristales precipitados se separaron por filtración y, a continuación, se lavaron suspendiéndolos en agua. Los cristales se filtraron y los cristales recogidos por filtración se secaron a 60°C para proporcionar 1,95 (g) (6,47 mmol) del compuesto 6 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

15

20

25

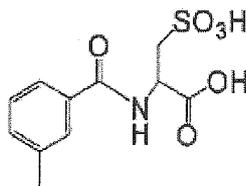
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,12 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,57 (2H, t), 4,37 (1H, m), 7,26 6 (2H, d), 7,79 9 (2H, d), 9,02 (1H, d).

FAB-MS (modo de ion negativo): $M/z=300$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

<Ejemplo de producción 7> Síntesis del compuesto 7

30

[Chem. 22]



Ácido-(m-toluil)cisteico (Compuesto 7)

35

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 3 (g) (17,7 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 18 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 18 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de suficiente enfriamiento, se añadieron sucesivamente 4,40 (g) (31,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,19 (g) de cloruro de m-toluido (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) mientras se evitaba el aumento de la temperatura de la solución. Se realizó una reacción en el baño de hielo durante 1 hora y, a continuación, se añadieron nuevamente 1,09 (g) de cloruro de m-toluido (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 2 o menos con ácido clorhídrico. El filtrado se concentró y complementó con agua (18 ml). Los cristales precipitados se separaron mediante filtración. Los cristales resultantes se lavaron suspendiéndolos en acetona y, a continuación, se recogieron mediante filtración. Los cristales recogidos por filtración se secaron a 60°C para proporcionar 1,65 (g) (5,74 mmol) del compuesto 7 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

40

45

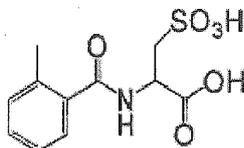
50

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,36 (3H, s), 2,94 (2H, m), 4,41 (1H, m), 7,36 (2H, d), 7,58 (2H, t), 8,84 (1H, d), 12,5 (1H, bs).

FAB-MS (modo de ion negativo): $M/z=286$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

<Ejemplo de producción 8> Síntesis del compuesto 8

[Chem. 23]



5

Ácido N-(o-toluidil)-L-cisteico (Compuesto 8)

10 En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 3 (g) (17,7 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 18 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 18 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de un enfriamiento suficiente, se añadieron 4,40 (g) (31,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se añadieron sucesivamente 3,28 (g) de cloruro de o-toluido (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) mientras se evitaba que subiera la temperatura de la solución. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se retiró el tetrahidrofurano mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 2 o menos con ácido clorhídrico. El filtrado se concentró y complementó con agua (20 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y, a continuación, se lavaron suspendiéndolos en acetona. Los cristales recogidos por filtración se secaron a 60°C para proporcionar 0,78 (g) (2,72 mmol) del compuesto 8 que tiene la estructura mencionada anteriormente. Las propiedades fisicoquímicas son las que se dan a conocer a continuación.

20 RMN de ¹H (D₂O): δ 2,31 1 (3H, s), 3,42 (2H, m), 4,86 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,35 (2H, m).
FAB-MS (modo de ion negativo): M/z=286 ([M-H]⁻)

25 Los ejemplos de producción mencionados anteriormente son meramente ilustrativos de los procedimientos para la fabricación del compuesto representado por la fórmula general (1) y las materias primas y las condiciones de reacción se pueden modificar apropiadamente para sintetizar compuestos que excluyen los compuestos 1 a 8 anteriores. El agente reductor de arrugas muestra una excelente acción reductora de arrugas sobre las arrugas formadas por exposición a rayos ultravioleta y similares, y, por lo tanto, es útil como preparación externa para la piel. Para que la preparación externa para la piel ejerza tal acción, el agente reductor de arrugas, es decir, cada uno de los compuestos representados por la fórmula general (1) a (6) se incorpora, preferentemente, en una cantidad total del 0,001% en masa al 20% en masa, más preferentemente del 0,01% en masa al 10% en masa, aún más preferentemente del 0,1% en masa al 5% en masa con respecto a la cantidad total de la preparación externa para la piel. Cuando el contenido es menor que el 0,001% en masa con respecto a la cantidad total de la preparación externa para la piel, un efecto basado en una acción reductora de arrugas puede disminuir, mientras que cuando el contenido excede el 20% en masa, el efecto puede alcanzar el equilibrio, lo que resulta en el deterioro innecesario de un grado de libertad para la prescripción.

35

40 Algunos de los compuestos representados por la fórmula general (1) ejercen acciones que excluyen una excelente acción reductora de arrugas en las arrugas formadas por la exposición a los rayos ultravioleta y similares. También en el caso en el que el agente reductor de arrugas se incorpora en la preparación externa para la piel para expresar tales acciones, cuando se muestra un efecto reductor de arrugas, se utiliza el efecto. Los ejemplos de las acciones que excluyen la acción reductora de arrugas incluyen una acción que retiene la humedad, una acción que mejora la acción de queratosis actínica o queratosis no actínica, una acción estimulante de descamación de la piel o la renovación de la epidermis, y una acción antienvjecimiento.

45

La preparación externa para la piel puede contener ingredientes arbitrarios utilizados comúnmente en una preparación externa para la piel, así como el agente reductor de arrugas. Ejemplos de tales ingredientes opcionales incluyen: aceites/ceras, tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de aguacate, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de coco, aceite de palma, lanolina líquida, aceite de coco curado, aceite curado, cera de Japón, aceite de ricino curado, cera de abeja, cera de candelilla, cera de carnauba, cera de ibota, lanolina, lanolina reducida, lanolina dura y cera de jojoba; hidrocarburos, tales como parafina líquida, escualano, pristano, ozoquerita, parafina, cerasina, vaselina y cera microcristalina; ácidos grasos superiores, tales como ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y ácido undecilénico; alcoholes superiores, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico, octildodecanol, alcohol miristílico y alcohol cetosteárico; aceites de ésteres sintéticos, tales como iso-octanoato de cetilo, miristato de isopropilo, isosteárico de hexildecilo, adipato de diisopropilo, sebacato de di-2-etilhexilo, lactato de cetilo, malato de diisosteárico, di-2-etil-hexanoato de etilenglicol, dicaprato de neopentilglicol, di-2-heptilundecanoato de glicerilo, tri-

55

2-etilhexanoato de glicerilo, trimetilolpropano tri-2-etilhexanoato, triisosteato de trimetilolpropano y pentano eritrita tetra-2-etilhexanoato; polisiloxanos de cadena, tales como dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano y difenilpolisiloxano; polisiloxanos cíclicos, tales como octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano y dodecametilciclohexanosiloxano; polisiloxanos modificados, tales como polisiloxano modificado con amino, polisiloxano modificado con poliéter, polisiloxano modificado con alquilo y polisiloxano modificado con flúor; agentes oleosos tales como aceite de silicona; surfactantes aniónicos, tales como jabones de ácidos grasos, (tales como laurato de sodio y palmitato de sodio), laurilsulfato de potasio y éter de alquilsulfato de trietanolamina; surfactantes catiónicos, tales como cloruro de estearilo de trimetilamonio, cloruro de benzalconio y óxido de laurilamina; surfactantes anfóteros, tales como surfactantes anfóteros a base de imidazolina, (tales como sal disódica de 2-cocoil-2-imidazolinio hidróxido-1-carboxietiloxi), surfactantes basados en betaína, (tales como alquil betaína, amida betaína y sulfobetaina) y acilmetiltaurina; surfactantes no iónicos, tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán, (tales como monoestearato de sorbitán y sesquioleato de sorbitán), ésteres de ácidos grasos de glicerina (tales como monoestearato de glicerina), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, (tales como monoestearato de propilenglicol), derivados de aceite de ricino curado, éter alquílico de glicerol, POE ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como monooleato de sorbitán POE y monoestearato de polioxietilensorbitán), ésteres de ácidos grasos de sorbitol POE, (tales como monolaurato de POE-sorbitol), ésteres de ácidos grasos de POE glicerol, (tales como monoisoestearato de POE-glicerina), ésteres de ácidos grasos de POE, (tales como monooleato de polietilenglicol y diestearato de POE), POE alquil éteres, (tales como POE2-éter octildodeclico), POE éteres de alquilfenilo (tales como éter de nonilfenol POE), tipos plurónicos, éteres de alquilo de POE/POP, (tales como éter de deciltetradecilo de POE/POP2), tipos tetrónicos, aceite de ricino POE/derivados de aceite de ricino curado, (tales como aceite de ricino POE y aceite de ricino curado de POE), éster de ácido graso de sacarosa y alquil glucósido; alcoholes polivalentes, tales como polietilenglicol, glicerina, 1,3-butilenglicol, eritritol, sorbitol, xilitol, maltitol, propilenglicol, dipropilenglicol, diglicerina, isoprenoglicol, 1,2-pentanodiol, 2,4-hexanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol; ingredientes que retienen la humedad, tales como pirrolidona carboxilato de sodio, lactato y lactato de sodio; partículas finas tales como mica, talco, caolín, mica sintética, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, anhídrido silícico (sílice), óxido de aluminio y sulfato de bario, cuyas superficies pueden tratarse; pigmentos inorgánicos, tales como óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de cobalto, azul ultramar, azul hierro, óxido de titanio y óxido de cinc, cuyas superficies pueden tratarse; agentes perlados, tales como titanio mica, papel de aluminio y oxiclóruo de bismuto, cuyas superficies pueden tratarse; tintes orgánicos tales como Rojo No. 202, Rojo No. 228, Rojo No. 226, Amarillo No. 4, Azul No. 404, Amarillo No. 5, Rojo No. 505, Rojo No. 230, Rojo No. 223, Naranja No. 201, Rojo No. 213, Amarillo No. 204, Amarillo No. 203, Azul No. 1, Verde No. 201, Púrpura No. 201, y Rojo No. 204, que se puede lacar; partículas finas orgánicas, tales como polvo de polietileno, metacrilato de polimetilo, polvo de nailon y elastómero de organopolisiloxano; absorbente ultravioleta a base de p-aminobenzoato; absorbente ultravioleta basado en antranilato; un absorbente ultravioleta a base de salicilato; un absorbente ultravioleta basado en cinamato; un absorbente ultravioleta a base de benzofenona; un absorbente ultravioleta a base de azúcar; absorbentes ultravioleta, tales como 2-(2'-hidroxi-5'-t-octilfenil) benzotriazol y 4-metoxi-4'-t-butildibenzoilmetano; alcoholes inferiores, tales como etanol e isopropanol; vitaminas, tales como vitamina A o derivados de la misma; tipos de vitamina B como la vitamina B₆ clorhidrato, vitamina B₆ tripalmitato, vitamina B₆ dioctanoato, vitamina B₂ o sus derivados, vitamina B₁₂ y vitamina B₁₅ o derivados de los mismos; tipos de vitamina E tales como α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol y acetato de vitamina E, tipos de vitamina D, vitamina H, ácido pantoténico, pantetina y pirroloquinolina quinona; y agentes antibacterianos tales como fenoxietanol.

El agente reductor de arrugas de la presente invención y los ingredientes arbitrarios mencionados anteriormente pueden tratarse según un procedimiento convencional para fabricar una preparación externa para la piel tal como una loción, un líquido lechoso, una esencia, una crema, un paquete cosmético o un cosmético de limpieza. La preparación externa para la piel puede aplicarse sin ninguna limitación particular siempre que se aplique externamente a la piel, y puede aplicarse a cosméticos que incluyen cuasi fármacos, medicinas externas para la piel, productos externos para la piel y similares. En particular, son preferentes los cosméticos que incluyen cuasi fármacos. Esto se debe a que el agente reductor de arrugas tiene una seguridad alta, lo que permite una utilización continua.

En lo sucesivo, la presente invención se da a conocer con más detalle a modo de ejemplos, pero no es necesario decir que la presente invención no se limita a esos ejemplos.

55 Ejemplo 1

<Ejemplo de formulación 1: agente reductor de arrugas según el compuesto 1>

El compuesto 1 se sintetizó mediante el procedimiento mencionado anteriormente. El cosmético 1 (loción) que contiene el agente reductor de arrugas se preparó según la siguiente prescripción.

[Tabla 1]

Ingredientes	% en masa
Compuesto 1	0,5
Etanol (EtOH)	99,5
Total	100

<Evaluación del efecto reductor de arrugas del compuesto 1 utilizando el modelo de fotoenvejecimiento>

5 Se evaluó un efecto reductor de arrugas del cosmético 1 anterior en una prueba utilizando un modelo de fotoenvejecimiento.

10 Se utilizó un total de diez ratones sin pelo, que tenían seis semanas de edad en el momento del inicio de una prueba, y se dividieron en dos grupos, cada uno de cinco ratones, es decir, un grupo de control (grupo de administración de disolvente etanol) y un grupo de administración de la muestra. Las porciones dorsal de los ratones sin pelo se irradiaron con UVB a una frecuencia de una vez al día y tres veces a la semana durante 10 semanas consecutivas para inducir el fotoenvejecimiento. La cantidad de radiación UVB se ajustó a 50 mJ/cm² durante la primera semana y hasta 100 mJ/cm² en la semana 2 o posterior.

15 En el grupo de administración de muestra, se administró el cosmético 1 anterior a las porciones dorsal de los ratones sin pelo. El cosmético 1 comenzó a administrarse a las porciones dorsales de los ratones sin pelo al día siguiente de la finalización de la irradiación con UVB durante 10 semanas, y se administró a una dosis de 100 µl una vez al día durante 8 semanas. En el grupo de control, se realizaron los mismos tratamientos que en el grupo de administración de muestras, excepto que se administró etanol en lugar de cosmético 1 (loción 1) en la tabla 1. Las réplicas se recogieron el día 1 después de la finalización de la administración y los medidores realizaron una operación de
20 puntuación según los criterios de puntuación de arrugas (tabla 2) utilizando una imagen de réplica proyectada bajo una luz oblicua de 30° y con un tamaño de 2 cm por 2 cm para evaluar un efecto reductor de arrugas. La operación de puntuación fue realizada por tres medidores por separado y evaluada visualmente con puntuaciones de 1 a 6 a intervalos de 0,5. Se calculó un valor promedio de los resultados.

25

[Tabla 2]

Puntuaciones	Criterios para las puntuaciones
1	No se observan arrugas.
2	Se observan parcialmente arrugas superficiales y cortas.
3	Se observan parcialmente arrugas superficiales y largas.
4	Se observan completamente arrugas superficiales.
5	Se observan parcialmente arrugas profundas y largas.
6	Se observan completamente arrugas profundas y largas.

La figura 1 ilustra el efecto reductor de arrugas del Compuesto 1. La figura revela que el Compuesto 1 tiene un excelente efecto reductor de arrugas.

30 **Ejemplo 2**

<Ejemplos de formulación 2 y 3: Agentes reductores de arrugas según el Compuesto 2 y el Compuesto 3>

35 Los compuestos 2 y 3 se sintetizaron mediante el procedimiento mencionado anteriormente. El cosmético 2 y el cosmético 3 se prepararon por el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, excepto que se utilizaron los compuestos 2 y 3 en lugar del compuesto 1. De la misma manera que en el caso de cosmético 1, la figura 2 y la figura 3 ilustran los resultados de evaluación de acciones reductoras de arrugas. Esas figuras revelan que el compuesto 2 y el compuesto 3 tienen excelentes efectos reductores de arrugas.

40 **Ejemplo 3**

<Evaluación de las acciones de promoción de la producción de procolágeno de los compuestos 1 a 8>

45 Los compuestos 1 a 8 se sintetizaron mediante el procedimiento mencionado anteriormente para evaluar sus acciones promotoras de producción de procolágeno.

50 Se utilizó un medio de crecimiento de queratinocitos (Humedia-KG 2 fabricado por KURABO INDUSTRIES LTD.) y se sembraron células de cultivo de queratinocitos normales derivadas de humanos en una placa de 24 pocillos a 4,5 x 10⁴ células y se cultivaron a 37°C al 5% de CO₂ durante 4 días. Simultáneamente, se utilizó un medio DMEM (fabricado por SIGMA) suplementado con 10% de SFB, y se sembraron células de cultivo de fibroblastos de piel normal derivadas de ser humano en una placa de 24 pocillos a 2,5 x 10⁴ células y se cultivaron a 37°C en 5% de CO₂.

55 A continuación, se produjo un medio, en el que se añadió cada uno de los compuestos 1 a 8 a una concentración final de 10 µM a un medio DMEM (fabricado por SIGMA) suplementado con FBS al 2%. Además, se produjo como

control un medio, en el que se añadieron dimetilsulfóxido (fabricado por Sigma-Aldrich Co.) y etanol al 50% (fabricado por Sigma-Aldrich Co.) a concentraciones finales de $0,01 \times 10^{-3}$ (% v/v) en lugar de cada uno de los compuestos 1 a 8.

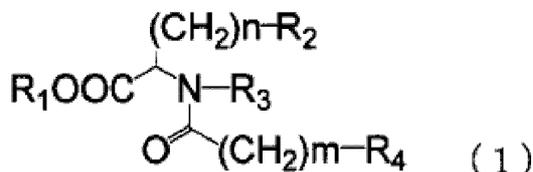
- 5 Después de lavar los queratinocitos cultivados con PBS (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), el medio se reemplazó por un medio que contenía cada uno de los compuestos y un medio que contenía dimetilsulfóxido y etanol al 50%, y el cultivo se realizó a 37°C al 5% de CO₂ durante 24 horas. Después de 24 horas, se recogió el sobrenadante del cultivo.
- 10 Después de que los fibroblastos cultivados se habían lavado con PBS, el medio se reemplazó con el sobrenadante del cultivo recogido, y el cultivo se realizó a 37°C al 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de 48 horas, los fibroblastos se lavaron con PBS, el medio se reemplazó con un DMEM (fabricado por SIGMA) y el cultivo se realizó a 37°C al 5% de CO₂ durante 2 horas. Después, se recolectó el sobrenadante del cultivo. La cantidad de procolágeno en el sobrenadante del cultivo se midió mediante un procedimiento ELISA.
- 15 Los fibroblastos cultivados en medio suplementado con dimetilsulfóxido y 50% de etanol se utilizaron como control. Las figuras 4 a 7 ilustran las proporciones de las cantidades de producción de procolágeno de los compuestos 1 a 8 con respecto al control.
- 20 Los resultados de las figuras 4 a 7 revelan que los compuestos tienen excelentes efectos promotores de producción de procolágeno.

Aplicabilidad industrial

- 25 El agente reductor de arrugas es aplicable a preparaciones externas para la piel, tales como los cosméticos. El agente reductor de arrugas tiene una alta seguridad, tiene una excelente acción reductora de arrugas y, por lo tanto, es muy útil como materia prima para cosméticos.

REIVINDICACIONES

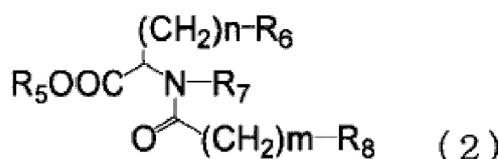
1. Utilización de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la reducción de una arruga:



en la que: R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ representa -SO₃H, -SH, -S-S-X₁, -S-X₂, -SO-X₃, -SO₂-X₄, -SO₂-NY₁-X₅, o -SO₂-NY₂-Y₃, siempre que de X₁ a X₅ representen, cada uno independientemente, un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, y el Y₁ a Y₃ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

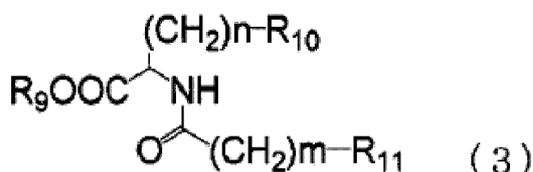
2. Utilización, según la reivindicación 1, en el que la reducción de la arruga es un tratamiento reductor de arrugas seleccionado de acciones promotoras de procolágeno, acciones inhibitoras sobre las metaloproteasas de la matriz, acciones inhibitoras sobre la producción de citocinas o combinaciones de las mismas.

3. Utilización del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2):



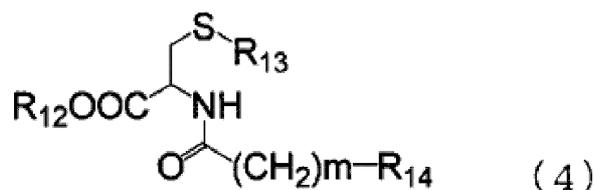
en la que: R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₆ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

4. Utilización del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (3):

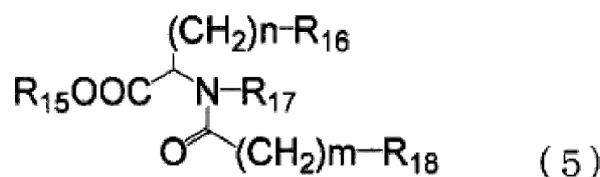


en la que: R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₀ representa -S-X₂, siempre que X₂ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₁ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

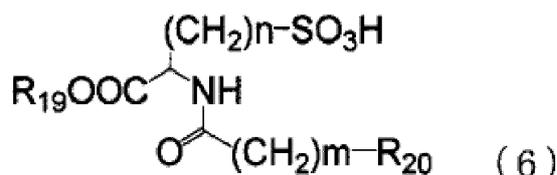
5. Utilización del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (4):



- 5 en la que: R₁₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₃ representa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₄ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; y m representa un número entero de 0 a 3.
- 10 6. Utilización del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (5):

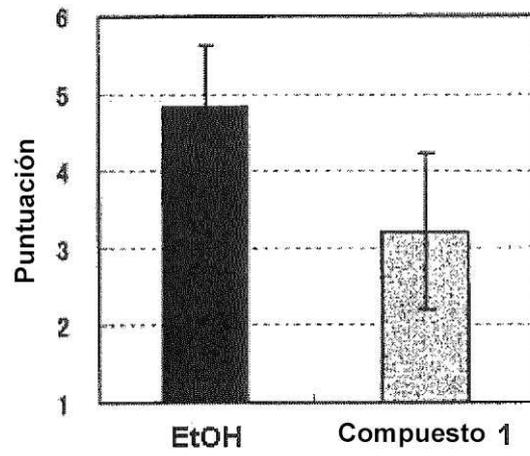


- 15 en la que: R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₆ representa SO₃H o -SO₂-X₄, siempre que X₄ represente un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un resto aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, en el que un heteroátomo puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono; R₁₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que tiene una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₁₈ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.
- 20 7. Utilización del compuesto, según con la reivindicación 6, en el que R₁₆ es -SO₃H; y R₁₇ es un átomo de hidrógeno.
- 25 8. Utilización del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (6):

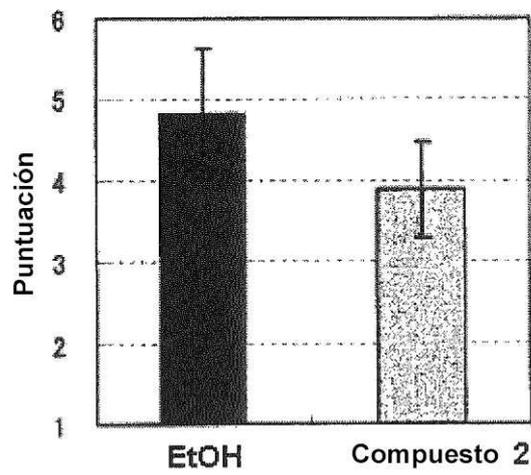


- 30 en la que: R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂₀ representa un grupo aromático opcionalmente sustituido o no sustituido o un grupo aromático condensado policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; m representa un número entero de 0 a 3; y n representa un número entero de 1 ó 2.

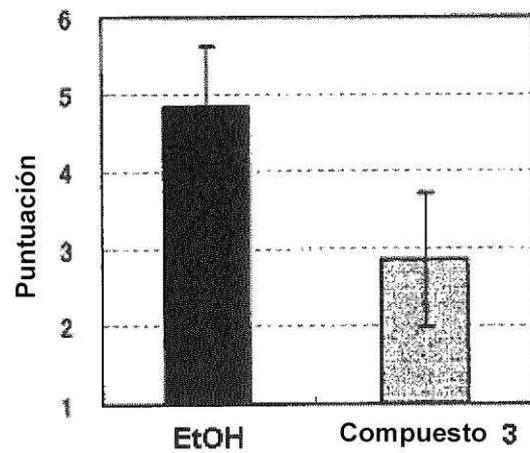
[FIG. 1]



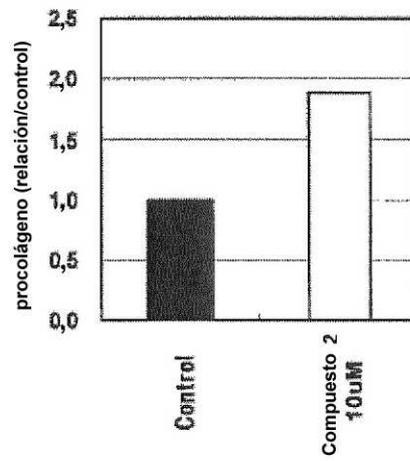
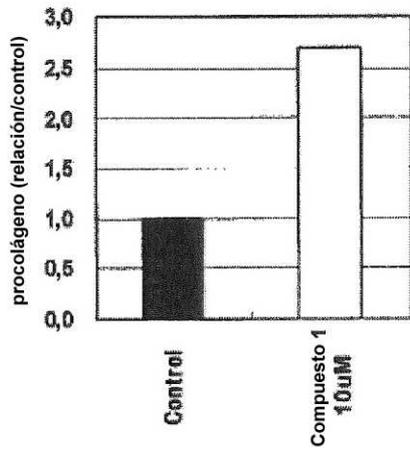
[FIG. 2]



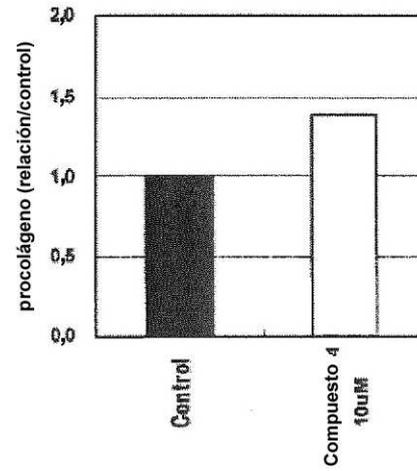
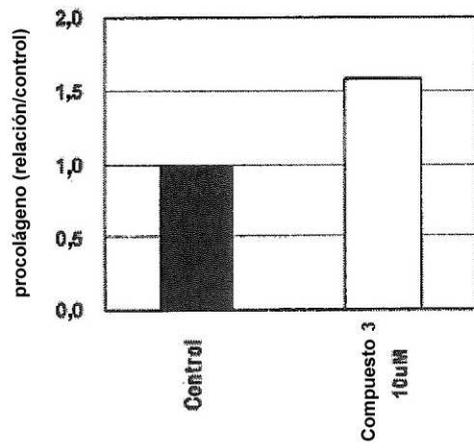
[FIG. 3]



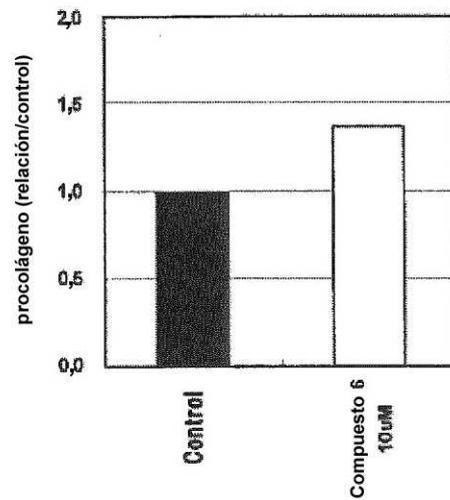
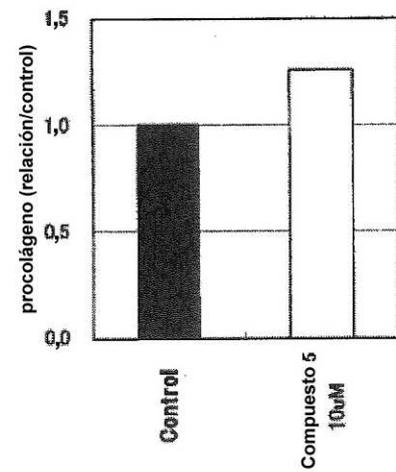
[FIGS. 4]



[FIGS. 5]



[FIGS. 6]



[FIGS.7]

