

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 104**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
C07C 233/69 (2006.01)
C07C 233/83 (2006.01)
C07C 235/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2010 PCT/JP2010/072689**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11074643**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010 E 10837668 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2514402**

54 Título: **Agente preventivo o mejorador para la pigmentación**

30 Prioridad:

16.12.2009 JP 2009285001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2017

73 Titular/es:

**POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC. (100.0%)
6-48, Yayoi-cho Suruga-ku
Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8009, JP**

72 Inventor/es:

**SAITOH, YUKO;
KONDO, CHIHIRO y
YAMASAKI, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 604 104 T3

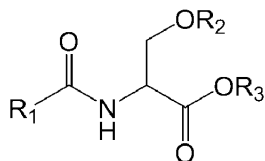
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Agente preventivo o mejorador para la pigmentación

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a una preparación externa para la piel, que es utilizable como agente profiláctico (preventivo) o mejorador para la pigmentación y que está constituida por un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un isómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y se refiere también a una preparación externa para la piel, que contiene el mismo como componente.



(1)

[en donde R₁ representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente, R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4].

20 **Antecedentes de la técnica**

[0002] Por ejemplo, la pigmentación que se genera sobre la piel después del bronceado o una quemadura del sol, las pecas, el cloasma y las manchas seniles, se encuentran en un estado tal que la producción de melanina se ve extremadamente facilitada o potenciada debido a la activación de las células pigmentarias (melanocitos) que existen en la piel. El componente, del cual se sabe ampliamente que presenta la función de prevención o mejora de la aparición y empeoramiento del problema del pigmento de la piel según se ha descrito anteriormente, es el compuesto (agente blanqueador de la piel) que tiene la función de blanqueamiento de la piel y que incluye, por ejemplo, ácido ascórbico y sus derivados, peróxido de hidrógeno, azufre coloidal, glutatión, hidroquinona y catecol (véase, por ejemplo, el Documento No-Patente 1 y el Documento No-Patente 2). Se utilizan ampliamente preparaciones externas para la piel, las cuales se mezclan con los componentes que se han descrito anteriormente, como ingredientes activos. En la actualidad, como mecanismo de acción que presenta el compuesto conocido como agente blanqueador de la piel, se ha publicado una variedad de mecanismos de acción, que incluyen, por ejemplo, la acción de inhibición de la enzima tirosinasa, la degradación de proteína relacionada con la tirosinasa y la inhibición de transferencia de melanina provocada por la supresión de la elongación dendrítica en melanocitos. Hay presencia de moléculas diana con respecto a los mecanismos de acción respectivos. Para ejercer apropiadamente la acción sobre la molécula diana y expresar el elevado efecto de blanqueamiento de la piel, resulta útil un compuesto de bajo peso molecular orgánico, que interacciona apropiadamente con la molécula diana. Además, el compuesto de bajo peso molecular orgánico, que interacciona apropiadamente con cada una de las moléculas diana, presenta propiedades estructurales que difieren en función de cada una de las moléculas diana. Por lo tanto, se llevan a cabo también estudios de manera intensa en relación con la optimización de la estructura química para aprovechar al máximo el uso de la acción farmacológica que presenta el compuesto de bajo peso molecular orgánico. Además, en la actualidad, los estudios sobre el agente blanqueador de la piel no se limitan a compuestos que presentan una alta eficacia y una alta selectividad con respecto a la molécula diana existente, y los estudios se amplían, por ejemplo, a compuestos que actúan simultáneamente sobre una pluralidad de moléculas diana de blanqueamiento de la piel y a compuestos que presentan un mecanismo de acción novedoso. Para dichos agentes blanqueadores de la piel se espera una excelente función de blanqueamiento. De hecho, se ha llevado a cabo una clasificación en relación con compuestos que presentan excelentes funciones de blanqueamiento de la piel para buscar compuestos útiles que tengan varias estructuras químicas o características farmacológicas. Incluso en estos momentos se sigue demandado cualquier agente blanqueador de la piel, que presente un núcleo estructural novedoso.

[0003] Aminoácido es el término general de compuestos orgánicos que tienen grupos funcionales tanto del grupo amino como del grupo carboxilo en cada una de sus moléculas. En particular, se realizan estudios de manera intensa sobre el α-aminoácido como unidad constitutiva de proteínas para expresar varias funciones en un cuerpo vivo. Se han publicado varias actividades fisiológicas para α-aminoácidos que incluyen, por ejemplo, cisteína, arginina, valina, treonina, serina y glicina existentes en un cuerpo vivo, así como derivados peptídicos que incluyen α-aminoácidos como elementos constitutivos. Incluso simplemente en el caso del campo de la cosmética, las actividades biológicas, de las cuales se sabe que son presentadas por α-aminoácidos y derivados de los mismos, incluyen las acciones, por ejemplo,

de antienvjecimiento (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 1), humectante (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 2), de blanqueamiento de la piel (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 3) y de activación superficial. Los α -aminoácidos y derivados de los mismos se mezclan, por ejemplo, en preparaciones cosméticas para obtener sus efectos. En general, los aminoácidos y los derivados de los mismos según se han descrito anteriormente, son excelentes en cuanto a la solubilidad, especialmente la hidrosolubilidad además de su eficacia, y se espera también una seguridad notable. Por lo tanto, se está estudiando intensamente el mezclado en cosmética o similares. No obstante, apenas se consigue afirmar que las actividades biológicas de, por ejemplo, la acción de antienvjecimiento, la acción humectante o la acción de blanqueamiento de la piel, presentadas por α -aminoácidos y derivados de los mismos según se han descrito anteriormente, sean suficientemente eficaces. Se realizan estudios continuamente en relación con α -aminoácidos y derivados de los mismos para potenciar la actividad biológica. De acuerdo con un estudio relativo a un derivado de serina de aminoácidos y derivados de los mismos según se ha descrito anteriormente, se sabe que la N-metilserina presenta acción humectante (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 4), un efecto mejorador de la piel áspera y un efecto reductor de las arrugas (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 5) y la acción de potenciar la acción supresora de la producción de melanina, de la glabridina (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 6). Además, se sabe que la N-benzoilserina presenta acción humectante (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 7) y la acción de prevención o de mejora de las arrugas (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 8). No obstante, no se ha clarificado ningún efecto de blanqueamiento de la piel en relación con los derivados de serina según se ha descrito anteriormente. No se tiene conocimiento en absoluto de que el compuesto representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, presente/presenten la acción profiláctica o mejoradora para prevenir o mejorar la pigmentación.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patente:

[0004]

Documento de Patente 1: JP2004-115438A;
 Documento de Patente 2: JP2002-087928A;
 Documento de Patente 3: JP05-301811A;
 Documento de Patente 4: JP11-310510A;
 Documento de Patente 5: JP2001-247443A;
 Documento de Patente 6: JP06-256156A;
 Documento de Patente 7: JP2006-327972A;
 Documento de Patente 8: W02007/013662.

Documentos No-Patente:

[0005]

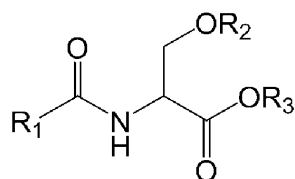
Documento No-Patente 1: "Usefulness of Cosmetics, Evaluation Techniques and Future Overview", supervisado por Katsuyuki TAKEDA, publicado por YAKUJI NIPPO LIMITED (2001);
 Documento No-Patente 2: Takayuki Omori, FRAGRANCE JOURNAL, edición extraordinaria (especial), n.º 14, 1995, 118-126.

Sumario de la invención

[0006] La presente invención se ha realizado en las circunstancias que se han descrito anteriormente, con el objeto de proporcionar una preparación externa para la piel, que sea utilizable para prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación.

[0007] Considerando las circunstancias anteriores, los presentes inventores han llevado a cabo repetidamente esfuerzos intensos mientras buscaban un agente profiláctico o mejorador, novedoso, para la pigmentación, preferentemente utilizable para una preparación cosmética (con la condición de que la preparación cosmética incluya productos parafarmacéuticos o parafármacos). Como consecuencia, se ha hallado que el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es/son excelente(s) en cuanto a la acción o función profiláctica o mejoradora para prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación. De esta manera, se ha completado la presente invención. La presente invención es la siguiente.

<1> Uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un isómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel:



(1)

[en donde

R_1 representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente;
 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; y
 R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4].

<2> Uso según se define en el punto <1>, en donde en la fórmula general (1);

R_1 es el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo; y

R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo.

<3> Uso según se define en el punto <2>, en donde en la fórmula general (1);

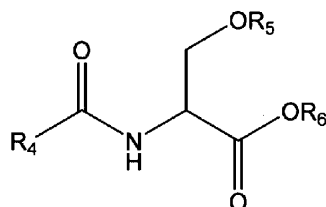
R_1 es un grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o un grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo; y

R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

<4> Uso según se define en uno cualquiera de los puntos <1> a <3>, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es N-benzoil-serina (Compuesto 2), N-(p-metilbenzoil)serina (Compuestos 1, 3, 15), N-(p-etilbenzoil)serina (Compuesto 7), N-(p-metoxibenzoil)serina (Compuesto 5), N-(p-fluorobenzoil)serina (Compuesto 4), N-(p-trifluorometilbenzoil)serina (Compuesto 8), N-(2-naftoil)serina (Compuesto 10), N-(4-fenilbenzoil)serina (Compuesto 14), éster metílico de N-(p-metilbenzoil)serina (Compuesto 6), éster etílico de N-(p-metilbenzoil)serina (Compuesto 17), éster metílico de N-(2-naftoil)serina (Compuesto 12), N-benzoil-O-metilserina (Compuesto 16), N-(p-metilbenzoil)-O-metilserina (Compuesto 9), N-(p-metilbenzoil)-O-acetilserina (Compuesto 11), N-(2-naftoil)-O-metilserina (Compuesto 13), un isómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

<5> Uso según se define en el punto <1>, en donde la fórmula general (1):



R₁ representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido);
por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₁ es un grupo fenilo que tiene cualquier sustituyente o un grupo naftilo no sustituido.

5

<6> Uso según se define en el punto <5>, en donde en la fórmula general (1);

R₁ es el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido);

10

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo;

15

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo; y

20

por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₁ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

<7> Uso según se define en el punto <6>, en donde en la fórmula general (1);

R₁ es un grupo fenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, o un grupo amino, un grupo naftilo o bifenilo no sustituido, o un grupo naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente según se ha definido anteriormente;

25

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; y

por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₁ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

35

<8> Uso de una preparación externa para la piel, que contiene el compuesto según se define en uno cualquiera de los puntos <1> a <7>, en la preparación o mejora de la pigmentación.

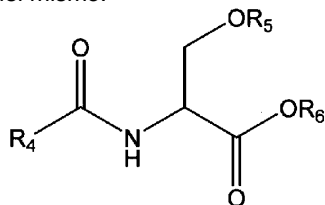
40

<9> Uso según se define en el punto <8>, en donde el contenido del compuesto está entre un 0,0001% en masa y un 20% en masa con respecto a una cantidad total de la preparación externa para la piel.

<10> Uso según se define en el punto <8> o <9>, en donde la preparación externa para la piel es una preparación cosmética.

45

[0008] Se describe un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2), un isómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(2)

[en donde:

50

R₄ representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente (con la condición de que se excluya un grupo fenilo no sustituido);

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4;

55

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; y por lo menos uno de R₅ y R₆ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₄ es un grupo fenilo que tiene cualquier sustituyente o un grupo naftilo no sustituido].

5

[0009] En la fórmula general (2);

R₄ puede ser el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquímicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido);

R₅ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo;

R₆ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo; y

por lo menos uno de R₅ y R₆ puede ser cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₄ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

20

[0010] En la fórmula general (2);

R₄ puede representar un grupo fenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquímicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, o un grupo amino, un grupo naftilo o bifenilo no sustituido, o un grupo naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente según se ha definido anteriormente;

R₅ puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo;

R₆ puede representar un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; y

por lo menos uno de R₅ y R₆ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₄ puede ser el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

35

[0011] Se describe un compuesto representado por la fórmula general (1) o (2) según se ha definido anteriormente, un compuesto definido en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> o <7> según se ha definido anteriormente, un isómero de los mismos y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos para profilaxis o mejora de la pigmentación.

<15> Se describe un método de prevención o de mejora para la pigmentación, que comprende administrar un compuesto representado por la fórmula general (1) o (2) según se ha definido anteriormente, un compuesto definido en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> o <7> según se ha definido anteriormente, un isómero de los mismos y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, para un objeto para el cual se requiere profilaxis o mejora de la pigmentación.

45

Descripción de las realizaciones

<Agente profiláctico o mejorador para la pigmentación como componente esencial en una preparación externa para la piel>

50

[0012] La preparación externa para la piel se caracteriza por que la preparación externa para la piel contiene el agente profiláctico o mejorador para la pigmentación, consistente en el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. El agente profiláctico o mejorador para la pigmentación también comprende la función de prevenir la pigmentación además de la función de mejorar (corregir) la pigmentación, en la cual la pigmentación, que ya se ha formado, se diluye o elimina (suprime). Cualquier componente es aplicable al agente profiláctico o mejorador para la pigmentación, sin ninguna limitación especial, con la condición de que el componente resida en el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, y que el componente tenga la función de prevenir o mejorar la pigmentación. No obstante, más preferentemente, es posible ejemplificar apropiadamente el componente que tiene la función de suprimir la pigmentación en la "Evaluación de la función para suprimir la pigmentación provocada por radiación ultravioleta, sobre la base del uso de cobayas pigmentados" según se describe posteriormente. El componente, que tiene la función de suprimir la pigmentación en la evaluación de la función para suprimir la pigmentación, descrita anteriormente, significa el componente en el cual se confirma la función de supresión de la pigmentación en el grupo al cual se administra la sustancia a evaluar en comparación con el grupo de

60

control (grupo de control del disolvente). Más preferentemente, resulta apropiado proporcionar el componente en el cual se confirma la diferencia estadísticamente significativa en la función de supresión de la pigmentación en relación con el grupo al cual se administra la sustancia a evaluar, en comparación con el grupo de control.

5 **[0013]** A continuación se describirá el compuesto representado por la fórmula general (1), el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R_1 representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente; R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o
 10 cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; y R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4.

[0014] El R_1 descrito anteriormente representa el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente, y el sustituyente en el grupo aromático se puede ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de
 15 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquímicas que tienen un
 20 átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo y un grupo
 25 amino.

[0015] Los ejemplos especificados se ejemplifican en relación con el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo
 30 butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxicarbonilfenilo, grupo etoxicarbonilfenilo, grupo propiloxicarbonilfenilo, grupo butiloxicarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo piridilo, grupo metilpiridilo, grupo etilpiridilo, grupo propilpiridilo, grupo butilpiridilo, grupo metoxipiridilo, grupo etoxipiridilo, grupo propiloxipiridilo, grupo butiloxipiridilo, grupo N-metilaminopiridilo, grupo N-etilaminopiridilo, grupo N-propilaminopiridilo, grupo N-butilaminopiridilo, grupo N,N-dimetilaminopiridilo, grupo N,N-dietilaminopiridilo, grupo N,N-dipropilaminopiridilo, grupo N,N-dibutilaminopiridilo, grupo acetilpiridilo, grupo propionilpiridilo, grupo butirilpiridilo, grupo metoxicarbonilpiridilo, grupo etoxicarbonilpiridilo, grupo propiloxicarbonilpiridilo, grupo butiloxicarbonilpiridilo, grupo fluoropiridilo, grupo cloropiridilo, grupo bromopiridilo, grupo trifluorometilpiridilo, grupo hidroxipiridilo, grupo aminopiridilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxicarbonilnaftilo, grupo etoxicarbonilnaftilo, grupo propiloxicarbonilnaftilo, grupo butiloxicarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxicarbonilbifenilo, grupo etoxicarbonilbifenilo, grupo propiloxicarbonilbifenilo, grupo butiloxicarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar preferiblemente, por ejemplo, por medio del grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.
 55

[0016] El número del sustituyente o sustituyentes del grupo aromático descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3 y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el anillo aromático.
 60

[0017] El R_2 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquímica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo

etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo. Más preferentemente, es posible ejemplificar preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo acetilo.

5 **[0018]** El R_3 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo y un grupo tert-butilo. Más preferentemente, es posible ejemplificar preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

10 **[0019]** Aquellos más preferentemente utilizables como compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente se pueden ejemplificar preferentemente por medio del compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, así como el compuesto representado por la fórmula general (2) descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 **[0020]** Aquellos preferentemente utilizables como compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente se pueden ejemplificar preferentemente por medio del compuesto definido en el punto <3> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, el cual se puede ejemplificar más preferentemente por medio del compuesto definido en el punto <4> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 **[0021]** Aquellos más preferentemente utilizables como compuesto representado por la fórmula general (2) descrito anteriormente se pueden ejemplificar preferentemente por medio del compuesto definido en el punto <6> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, el cual se puede ejemplificar más preferentemente por medio del compuesto definido en el punto <7> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 **[0022]** El compuesto representado por la fórmula general (2), el compuesto definido en el punto <6> descrito anteriormente, el compuesto definido en el punto <7> descrito anteriormente, los isómeros del mismo y/o las sales farmacológicamente aceptables del mismo son compuestos novedosos.

30 **[0023]** A continuación se describirá el compuesto representado por la fórmula general (2), el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R_4 representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido); R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; y por lo menos uno de R_5 y R_6 es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R_4 es un grupo fenilo que tiene cualquier sustituyente o un grupo naftilo no sustituido.

35 **[0024]** El R_4 descrito anteriormente representa el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente, y el sustituyente en el grupo aromático se puede ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo y un grupo amino.

45 **[0025]** Los ejemplos especificados se ejemplifican en relación con el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxicarbonilfenilo, grupo etoxicarbonilfenilo, grupo propiloxicarbonilfenilo, grupo butiloxicarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo piridilo, grupo metilpiridilo, grupo etilpiridilo, grupo

propilpiridilo, grupo butilpiridilo, grupo metoxipiridilo, grupo etoxipiridilo, grupo propiloxipiridilo, grupo butiloxipiridilo, grupo N-metilaminopiridilo, grupo N-etilaminopiridilo, grupo N-propilaminopiridilo, grupo N-butilaminopiridilo, grupo N,N-dimetilaminopiridilo, grupo N,N-dietilaminopiridilo, grupo N,N-dipropilaminopiridilo, grupo N,N-dibutilaminopiridilo, grupo acetilpiridilo, grupo propionilpiridilo, grupo butirilpiridilo, grupo metoxicarbonipiridilo, grupo etoxicarbonilpiridilo, grupo propiloxycarbonilpiridilo, grupo butiloxycarbonilpiridilo, grupo fluoropiridilo, grupo cloropiridilo, grupo bromopiridilo, grupo trifluorometilpiridilo, grupo hidroxipiridilo, grupo aminopiridilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxicarbonilnaftilo, grupo etoxicarbonilnaftilo, grupo propiloxycarbonilnaftilo, grupo butiloxycarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxicarbonilbifenilo, grupo etoxicarbonilbifenilo, grupo propiloxycarbonilbifenilo, grupo butiloxycarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar de manera preferible, por ejemplo, por medio del grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.

[0026] El número del sustituyente o sustituyentes del grupo aromático descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3, y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el anillo aromático.

[0027] El R_5 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4 o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo. Más preferentemente, es posible ejemplificar preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo acetilo.

[0028] El R_6 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente, por ejemplo, por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo y un grupo tert-butilo. Más preferentemente, es posible ejemplificar preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

[0029] Se describirá el compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R_1 representa el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo o un grupo amino. Los ejemplos especificados se ejemplifican en relación con el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxicarbonilfenilo, grupo etoxicarbonilfenilo, grupo propiloxycarbonilfenilo, grupo butiloxycarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo piridilo, grupo metilpiridilo, grupo etilpiridilo, grupo propilpiridilo, grupo butilpiridilo, grupo metoxipiridilo, grupo etoxipiridilo, grupo propiloxipiridilo, grupo butiloxipiridilo, grupo N-metilaminopiridilo, grupo N-etilaminopiridilo, grupo N-propilaminopiridilo, grupo N-butilaminopiridilo, grupo N,N-dimetilaminopiridilo, grupo N,N-dietilaminopiridilo, grupo N,N-dipropilaminopiridilo, grupo N,N-dibutilaminopiridilo, grupo acetilpiridilo, grupo propionilpiridilo, grupo butirilpiridilo, grupo metoxicarbonipiridilo, grupo

5 etoxicarbonilpiridilo, grupo propiloxicarbonilpiridilo, grupo butiloxicarbonilpiridilo, grupo fluoropiridilo, grupo cloropiridilo, grupo bromopiridilo, grupo trifluorometilpiridilo, grupo hidroxipiridilo, grupo aminopiridilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxicarbonilnaftilo, grupo etoxicarbonilnaftilo, grupo propiloxicarbonilnaftilo, grupo butiloxicarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxicarbonilbifenilo, grupo etoxicarbonilbifenilo, grupo propiloxicarbonilbifenilo, grupo butiloxicarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar de manera preferible, por ejemplo, por medio del grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.

20 **[0030]** El número del sustituyente o sustituyentes del grupo aromático descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3, y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el anillo aromático.

25 **[0031]** El R₂ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo acetilo.

30 **[0032]** El R₃ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, o un grupo tert-butilo. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

35 **[0033]** El compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo así como el compuesto definido en el punto <6> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, presenta/presentan la excelente función de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la solubilidad en el medio hidrófilo o lipófilo, y resulta fácil producir o formular la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similares. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la estabilidad en la preparación farmacéutica y la retención cutánea, y los compuestos presentan el excelente efecto de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación.

40 **[0034]** Se describirá el compuesto definido en el punto <6> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R₄ representa el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquímicas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquímica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo, o un grupo amino (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido).

55 **[0035]** Se ilustran ejemplos especificados, en relación con el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxicarbonilfenilo, grupo etoxicarbonilfenilo, grupo propiloxicarbonilfenilo, grupo butiloxicarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo piridilo, grupo metilpiridilo, grupo etilpiridilo, grupo propilpiridilo, grupo butilpiridilo, grupo metoxipiridilo, grupo etoxipiridilo, grupo propiloxipiridilo, grupo butiloxipiridilo, grupo N-metilaminopiridilo, grupo N-etilaminopiridilo, grupo N-propilaminopiridilo, grupo N-butilaminopiridilo, grupo N,N-

5 dimetilaminopiridilo, grupo N,N-dietilaminopiridilo, grupo N,N-dipropilaminopiridilo, grupo N,N-dibutilaminopiridilo, grupo acetilpiridilo, grupo propionilpiridilo, grupo butirilpiridilo, grupo metoxycarbonipiridilo, grupo etoxycarbonilpiridilo, grupo propiloxycarbonilpiridilo, grupo butiloxycarbonilpiridilo, grupo fluoropiridilo, grupo cloropiridilo, grupo bromopiridilo, grupo trifluorometilpiridilo, grupo hidroxipiridilo, grupo aminopiridilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxycarbonilnaftilo, grupo etoxycarbonilnaftilo, grupo propiloxycarbonilnaftilo, grupo butiloxycarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxycarbonilbifenilo, grupo etoxycarbonilbifenilo, grupo propiloxycarbonilbifenilo, grupo butiloxycarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar de manera preferible, por ejemplo, por medio del grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.

20 **[0036]** El número del sustituyente o sustituyentes del grupo aromático descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3, y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el anillo aromático.

25 **[0037]** El R₅ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo acetilo.

30 **[0038]** El R₆ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo. Los ejemplos especificados se pueden ejemplificar preferentemente por medio de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

35 **[0039]** No obstante, por lo menos uno de R₅ y R₆ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₄ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

40 **[0040]** Se describirá el compuesto definido en el punto <3> descrito anteriormente, el isómero del mismo, y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R₁ representa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o un grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo o un grupo amino.

50 **[0041]** Se ilustran ejemplos especificados, en relación con el grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o el grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxycarbonilfenilo, grupo etoxycarbonilfenilo, grupo propiloxycarbonilfenilo, grupo butiloxycarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxycarbonilnaftilo, grupo etoxycarbonilnaftilo, grupo propiloxycarbonilnaftilo, grupo butiloxycarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo

etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxicarbonilbifenilo, grupo etoxicarbonilbifenilo, grupo propiloxicarbonilbifenilo, grupo butiloxicarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar de manera preferible, por ejemplo, por medio del grupo fenilo, grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.

[0042] El número del sustituyente o sustituyentes en el grupo fenilo, naftilo o bifenilo descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3, y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el grupo fenilo, naftilo o bifenilo.

[0043] El R₂ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo.

[0044] El R₃ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

[0045] El compuesto definido en el punto <3> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo así como el compuesto definido en el punto <7> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, presenta/presentan la excelente función de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la solubilidad en el medio hidrófilo o lipófilo, y resulta fácil producir o formular la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similares. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la estabilidad en la preparación farmacéutica y la retención cutánea, y los compuestos presentan el excelente efecto de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación.

[0046] Se describirán el compuesto definido en el punto <7> descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. En la fórmula, R₄ representa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, o un grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo éster que tiene una cadena alquílica que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, más preferentemente que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 3, un grupo halógeno, un grupo alquilo halogenado (preferentemente un grupo alquilo halogenado que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4), un grupo hidroxilo, o un grupo amino (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido).

[0047] Se ilustran ejemplos especificados, en relación con el grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o el grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, un grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo propilfenilo, grupo butilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo propiloxifenilo, grupo butiloxifenilo, grupo N-metilaminofenilo, grupo N-etilaminofenilo, grupo N-propilaminofenilo, grupo N-butilaminofenilo, grupo N,N-dimetilaminofenilo, grupo N,N-dietilaminofenilo, grupo N,N-dipropilaminofenilo, grupo N,N-dibutilaminofenilo, grupo acetilfenilo, grupo propionilfenilo, grupo butirilfenilo, grupo metoxicarbonilfenilo, grupo etoxicarbonilfenilo, grupo propiloxicarbonilfenilo, grupo butiloxicarbonilfenilo, grupo fluorofenilo, grupo clorofenilo, grupo bromofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo hidroxifenilo, grupo aminofenilo, grupo naftilo, grupo metilnaftilo, grupo etilnaftilo, grupo propilnaftilo, grupo butilnaftilo, grupo metoxinaftilo, grupo etoxinaftilo, grupo propiloxinaftilo, grupo butiloxinaftilo, grupo N-metilaminonaftilo, grupo N-etilaminonaftilo, grupo N-propilaminonaftilo, grupo N-butilaminonaftilo, grupo N,N-dimetilaminonaftilo, grupo N,N-dietilaminonaftilo, grupo N,N-dipropilaminonaftilo, grupo N,N-dibutilaminonaftilo, grupo acetilnaftilo, grupo propionilnaftilo, grupo butirilnaftilo, grupo metoxicarbonilnaftilo, grupo etoxicarbonilnaftilo, grupo propiloxicarbonilnaftilo, grupo butiloxicarbonilnaftilo, grupo fluoronaftilo, grupo cloronaftilo, grupo bromonaftilo, grupo trifluorometilnaftilo, grupo hidroxinaftilo, grupo aminonaftilo, grupo bifenilo, grupo metilbifenilo, grupo etilbifenilo, grupo propilbifenilo, grupo butilbifenilo, grupo metoxibifenilo, grupo etoxibifenilo, grupo propiloxibifenilo, grupo butiloxibifenilo, grupo N-metilaminobifenilo, grupo N-etilaminobifenilo, grupo N-propilaminobifenilo, grupo N-butilaminobifenilo, grupo N,N-dimetilaminobifenilo, grupo N,N-dietilaminobifenilo, grupo N,N-dipropilaminobifenilo, grupo N,N-dibutilaminobifenilo, grupo acetilbifenilo, grupo propionilbifenilo, grupo butirilbifenilo, grupo metoxicarbonilbifenilo, grupo etoxicarbonilbifenilo, grupo propiloxicarbonilbifenilo, grupo butiloxicarbonilbifenilo, grupo fluorobifenilo, grupo clorobifenilo, grupo bromobifenilo, grupo trifluorometilbifenilo, grupo hidroxibifenilo y grupo aminobifenilo. Entre ellos, aquellos preferentemente utilizables se pueden ejemplificar de manera preferible, por ejemplo, por medio del grupo metilfenilo, grupo etilfenilo, grupo metoxifenilo, grupo etoxifenilo, grupo fluorofenilo, grupo trifluorometilfenilo, grupo naftilo y grupo bifenilo.

[0048] El número del sustituyente o sustituyentes en el grupo fenilo, naftilo o bifenilo descrito anteriormente se puede ejemplificar preferentemente con 0 a 3, y el número es más preferentemente 0 ó 1. Uno o dos o más del sustituyente o sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden existir independientemente en el grupo fenilo, naftilo o bifenilo.

5

[0049] El R₅ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo.

[0050] El R₆ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

10 [0051] No obstante, por lo menos uno de R₅ y R₆ es cualquier grupo diferente al átomo de hidrógeno cuando R₄ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

[0052] Se ilustran ejemplos especificados, en relación con el compuesto representado por la fórmula general (1) o el compuesto representado por la fórmula general (2) descrito anteriormente. Es posible ejemplificar preferentemente el

15 ácido 3-hidroxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 2), ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuestos 1, 3, 15), ácido 3-acetoxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 11), ácido 3-acetoxi-2-(etilbenzoil)propiónico, ácido 3-acetoxi-2-(metilbenzoil)propiónico, ácido 3-acetoxi-2-(metilnaftil)propiónico, ácido 3-acetoxi-2-(metoxinaftil)-propiónico, ácido 2-(metilbenzoil)-3-propioniloxipropiónico, ácido 2-(etilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico) (Compuesto 7), ácido 3-hidroxi-2-(propilbenzoilamino)propiónico, ácido 2-(butilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico) (Compuesto 5), ácido 2-(etoxibenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico) (Compuesto 5), ácido 2-(etoxibenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propiloxibenzoilamino)propiónico, ácido 2-(butiloxibenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(N-metilbenzoilamino)propiónico, ácido 2-(N-etilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dimetilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dietilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dipropilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(valerilbenzoilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(propionilbenzoilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metoxicarbonilbenzoilamino)propiónico, ácido 2-(etoxicarbonilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propiloxicarbonilbenzoilamino)propiónico, ácido 2-(clorobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(fluorobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico) (Compuesto 4), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 8), ácido 3-hidroxi-2-(hidroxi-2-(aminobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(bifenilamino)propiónico (Compuesto 14), ácido 3-hidroxi-2-(metilbifenilamino)-propiónico, ácido 2-(etilbifenilamino)-2-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(metoxibifenilamino)propiónico, ácido 2-(etoxibifenilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(piridincarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metilpiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(etilpiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propilpiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(butilpiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(metoxipiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(etoxipiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propiloxipiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(butiloxipiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(N-metilaminopiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(N-etilaminopiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dimetilaminopiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dietilaminopiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(acetilpiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(valerilpiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(cloropiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(fluoropiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilpiridincarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(hidroxipiridincarbonilamino)propiónico, ácido 2-(aminopiridincarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(naftoilamino)-propiónico (Compuesto 10), ácido 3-hidroxi-2-(metilnaftoilamino)propiónico, ácido 2-(etilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metoxinaftoilamino)propiónico, ácido 2-(etoxinaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(N-metilnaftoilamino)propiónico, ácido 2-(N-etilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dimetilaminonaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dietilaminonaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(acetilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(valerilnaftoilamino)-propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metoxicarbonilnaftoilamino)-propiónico, ácido 2-(etoxicarbonilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(cloronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(fluoronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilnaftoilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(hidroxinaftoilamino)propiónico, ácido 2-(aminonaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(bifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metilbifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(etilbifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(propilbifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metoxibifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(etoxibifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(N-metilaminobifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(N-etilaminobifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(N,N-dimetilaminobifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(N,N-dietilaminobifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(acetilbifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(valerilbifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(metoxicarbonilbifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(etoxicarbonilbifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(clorobifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 2-(fluorobifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilbifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 3-hidroxi-2-(hidroxibifenilcarbonilamino)propiónico, ácido 2-(aminobifenilcarbonilamino)-3-hidroxi-2-(propioniloxipropiónico), ácido 3-metoxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 16), ácido 3-metoxi-2-(metilbenzoilamino)-propiónico (Compuesto 9), ácido 2-(etilbenzoilamino)-3-metoxipropiónico, ácido 3-metoxi-2-(propilbenzoilamino)-propiónico, ácido 3-metoxi-2-(metoxibenzoilamino)propiónico, ácido (etoxibenzoilamino)-3-metoxipropiónico, ácido 2-(clorobenzoilamino)-

(naftoilamino)propiónico (Compuesto 12), éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(metilnaftoilamino)-propiónico, éster metílico de ácido 2-(etilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(metoxinaftoilamino)propiónico, éster metílico de ácido 2-(etoxinaftoilamino)-3-hidroxi-2-(cloronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(trifluorometilnaftoil) propiónico, éster metílico de ácido 2-(fluoronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(naftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-(naftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 2-(etilnaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-(metoxinaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 2-(etoxinaftoilamino)-3-hidroxi-2-(cloronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(trifluorometilnaftoil)propiónico, éster etílico de ácido 2-(fluoronaftoilamino)-3-hidroxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilnaftoil)propiónico, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(metilnaftoilamino)propiónico, éster metílico de ácido 2-(etilnaftoilamino)-3-metoxipropiónico, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(metoxinaftoilamino)propiónico, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(etoxinaftoilamino)-propiónico, éster metílico de ácido 2-(cloronaftoilamino)-3-metoxipropiónico, éster metílico de ácido 2-(fluoronaftoilamino)-3-metoxipropiónico, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(trifluorometilnaftoil)propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(metilnaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(propilnaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(metoxinaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(etoxinaftoilamino)-propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(cloronaftoilamino) propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(fluoronaftoilamino)propiónico, éster etílico de ácido 3-etoxi-2-(trifluorometilnaftoil)propiónico, isómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, es posible ejemplificar más preferentemente: ácido 3-hidroxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 2), ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)-propiónico (Compuestos 1, 3, 15), ácido 3-acetoxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 11), ácido 2-(etilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(metoxibenzoilamino)propiónico (Compuesto 7), ácido 3-hidroxi-2-(metoxibenzoilamino)propiónico (Compuesto 5), ácido 2-(fluorobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 4), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 8), ácido 3-hidroxi-2-(bifenilamino)propiónico (Compuesto 14), ácido 3-hidroxi-2-(naftoilamino)propiónico (Compuesto 10), ácido 3-metoxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 16), ácido 3-metoxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 9), éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino) propiónico (Compuesto 6), éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 17), ácido 3-metoxi-2-(naftoilamino)propiónico (Compuesto 13), éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(naftoilamino)propiónico (Compuesto 12), isómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, es posible ejemplificar mucho más preferentemente: ácido 3-hidroxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 2), ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)-propiónico (Compuestos 1, 3, 15), ácido 2-(etilbenzoilamino)-3-hidroxi-2-(metoxibenzoilamino) propiónico (Compuesto 5), ácido 2-(fluorobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 4), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 8), ácido 3-metoxi-2-(benzoilamino)propiónico (Compuesto 16), ácido 3-metoxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 9), éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 6), isómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, y es posible ejemplificar de la forma más preferente: ácido 3-hidroxi-2-(metilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 1), ácido 2-(fluorobenzoilamino)-3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 4), ácido 3-hidroxi-2-(trifluorometilbenzoilamino)propiónico (Compuesto 8), isómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

[0053] Los compuestos que se han descrito anteriormente presente la excelente función de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la solubilidad en el medio hidrófilo o lipófilo, y resulta sencillo producir o formular la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similares. Además, los compuestos son excelentes en cuanto a la estabilidad en la preparación farmacéutica y la retención cutánea, y los compuestos presentan el excelente efecto de prevenir o mejorar (corregir) la pigmentación.

[0054] Los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden producir llevando a cabo, por ejemplo, las reacciones de desprotección, acoplamiento e introducción de cualquier grupo protector de acuerdo con el siguiente método de producción descrito en esta memoria descriptiva y, por ejemplo, un método descrito, por ejemplo, en "Fundamental and Experiments for Peptide Synthesis (Maruzen)" usando un material de partida de serina o derivado de serina comercialmente disponibles.

[0055] En cuanto a los compuestos que se han descrito anteriormente, es posible usar isómeros de los mismos. Isómero significa un estereoisómero, tal como un isómero óptico. Además, cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, pueden existir en forma de una sustancia racémica que sea una mezcla 1:1 de isómero (L) e isómero (D), así como una mezcla racémica en la cual haya presencia de isómero (L) e isómero (D) en una relación de mezcla arbitraria, además de la forma del isómero (L) o isómero (D) que es el isómero óptico. Los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos

anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos son utilizables en una cualquiera de las formas descritas anteriormente. No obstante, es preferible usar el isómero (L) de los isómeros ópticos teniendo en cuenta la eficacia del fármaco o la seguridad.

5 **[0056]** Los propios compuestos que se han descrito anteriormente también se pueden utilizar como agente profiláctico o mejorador para la pigmentación. Además, también se pueden utilizar como sales después de convertirlos en la forma de sal tratándolos junto con un ácido o base farmacológicamente aceptable. Es posible ejemplificar preferentemente, por ejemplo, sales de ácidos minerales que incluyen, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y carbonato; sales de ácidos orgánicos que incluyen, por ejemplo, maleato, fumarato, oxalato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, paratoluensulfonato y bencenosulfonato; sales de metales alcalinos que incluyen, por ejemplo, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos que incluyen, por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio; sales de aminas orgánicas que incluyen, por ejemplo, sal de trietilamina, sal de trietanolamina, sal de amonio, sal de monoetanolamina y sal de piperidina; y sales de aminoácidos básicas que incluyen, por ejemplo, sal de lisina y sal de ácido alginico.

10
15 **[0057]** Los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que se obtienen de la manera mencionada según se ha descrito anteriormente, presentan la excelente acción profiláctica o mejoradora de la pigmentación. Por lo tanto, son útiles como ingredientes activos de la preparación externa para la piel. Por lo que respecta a la acción farmacológica del ingrediente activo según se ha descrito anteriormente, se estima que la producción de melanina se suprime, por ejemplo, a través de la inhibición de la activación de los melanocitos y la actividad tirosinasa incluyendo, por ejemplo, la inhibición de la reacción enzimática de la tirosinasa, la supresión de la expresión del gen de la tirosinasa, la supresión de la producción de proteína tirosinasa y la degradación de proteína relacionada con la tirosinasa. Así, es posible ejemplificar preferentemente el hecho de proporcionar la acción profiláctica o mejoradora de la pigmentación.

20
25 **[0058]** Tal como se muestra en los Ejemplos de Prueba que se describen posteriormente, se ha confirmado que los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos presentan la excelente acción de suprimir la activación de los melanocitos en un sistema de evaluación *in vitro*. Se considera que los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, presentan el efecto confirmado de suprimir la pigmentación en un sistema de evaluación *in vivo* al suprimir la producción de melanina sobre la base de, por ejemplo, la acción de suprimir la activación de melanocitos según se ha descrito anteriormente. Es decir, los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos son útiles como ingrediente activo del agente profiláctico o mejorador de la pigmentación.

30
35
40 **[0059]** En los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, también hay presencia de cualquier compuesto que proporcione cualquier acción o función diferente de la acción o función profiláctica o mejoradora de la pigmentación. Cualquier preparación externa para la piel, que contenga el compuesto para expresar una acción o función diferente de la acción o función profiláctica o mejoradora de la pigmentación, también pertenece al alcance técnico del uso de la presente invención. La preparación externa para la piel se proporciona para prevenir o mejorar la pigmentación. El uso de la preparación externa para la piel, de la presente invención, está destinado a prevenir o mejorar la pigmentación. El uso para prevenir o mejorar la pigmentación incluye el uso para "blanqueamiento de la piel", "mejora de pecas" o similares, que apunta principalmente al objetivo que se logra previniendo o mejorando la pigmentación.

45
50 <Preparación externa para la piel>

[0060] La preparación externa para la piel se caracteriza por que la preparación externa para la piel contiene el agente profiláctico o mejorador para la pigmentación, consiste en uno cualquiera de los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

55
60 **[0061]** Para presentar eficazmente la acción o función profiláctica o mejoradora para la pigmentación, de los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2), los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, es preferible que estos contengan una o dos o más de las especies seleccionadas de los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2), los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, en una cantidad total del 0,0001% en masa al 20% en masa, más preferentemente del 0,001% en masa al 10% en masa, y mucho más preferentemente del 0,005 al 5% en masa con respecto a la cantidad total (cantidad bruta) de la preparación

5 externa para la piel. Si el contenido con respecto a la cantidad total (cantidad bruta) de la preparación externa para la piel es menor del 0,0001% en masa, la acción o función profiláctica o mejoradora de la pigmentación se reduce. Por otro lado, incluso si se usa una cantidad que supera el 20% en masa, el efecto alcanza la meseta. Por ello, es preferible adoptar el contenido descrito anteriormente con respecto a la cantidad total (cantidad bruta) de la preparación externa para la piel.

10 **[0062]** La preparación externa para la piel también puede contener solamente uno de los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Alternativamente, la preparación externa para la piel también puede contener, combinados, dos o más de los mismos.

15 **[0063]** La preparación externa para la piel presenta el efecto de prevención o mejora de todo aquello relacionado con anomalías pertinentes a la pigmentación, que incluyen, por ejemplo, "prevención o mejora de la pigmentación", "blanqueamiento de la piel" y "mejora de pecas", al mezclar los compuestos representados por las fórmulas generales (1) y (2) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2>, <3>, <4>, <6> y <7> descritos anteriormente, los isómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

20 **[0064]** Es posible que la preparación externa para la piel contenga cualquier componente arbitrario utilizado habitualmente para la preparación de cosméticos, diferente de los componentes esenciales que se han descrito anteriormente. En cuanto al componente arbitrario según se ha descrito anteriormente, es posible la inclusión de, por ejemplo, hidrocarburos que incluyen, por ejemplo, escualano, Vaselina y cera microcristalina; ésteres que incluyen, por ejemplo, aceite de jojoba, cera carnauba y oleato de octildodecilo; triglicéridos que incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, sebo bovino y aceite de coco; ácidos grasos que incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, ácido oleico y ácido retinoico; alcoholes superiores que incluyen, por ejemplo, alcohol oleílico, alcohol estearílico y octil dodecanol; surfactantes aniónicos que incluyen, por ejemplo, éster de ácido sulfosuccínico y polioxietilenaquil sulfato de sodio; surfactantes anfóteros que incluyen, por ejemplo, alquil betaína; surfactantes catiónicos que incluyen, por ejemplo, dialquilamonio; surfactantes no iónicos que incluyen, por ejemplo, éster de ácidos grasos de sorbitán, monoglicérido de ácidos grasos, aductos de polioxietileno de los mismos, éter alquílico de polioxietileno y éster de ácido graso de polioxietileno; alcoholes polihídricos que incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, glicerol y 1,3-butanodiol; agentes espesantes/gelificantes; antioxidantes; agentes absorbentes de luz ultravioleta; materiales colorantes; antisépticos o conservantes; y polvos. La preparación externa para la piel se puede producir sin dificultad alguna tratando los componentes que se han descrito anteriormente de acuerdo con el método ordinario, además del agente profiláctico o mejorador para la pigmentación.

35 **[0065]** La preparación externa para la piel se puede producir tratando los componentes esenciales y los componentes arbitrarios que se han descrito anteriormente de acuerdo con el método ordinario, y procesando los componentes, por ejemplo, en una loción, una loción cremosa, una esencia, una crema, una preparación cosmética envasada o una preparación de lavado. Se puede adoptar cualquier forma de preparación con la condición de que la forma de preparación se pueda aplicar en la piel. No obstante, el ingrediente activo penetra en la piel con el fin de presentar el efecto. Por lo tanto, es más preferible usar la forma de preparación que es conformable a la piel, que incluye, por ejemplo, la loción, la loción cremosa, la crema y la esencia.

45 **[0066]** La presente invención se explicará de forma más detallada a continuación según se ilustra por medio de Ejemplos. No obstante, huelga decir que la presente invención no se limita solamente a los Ejemplos que se describen a continuación.

Ejemplos

50 <Ejemplo de Producción 1: Producción del Compuesto 1>

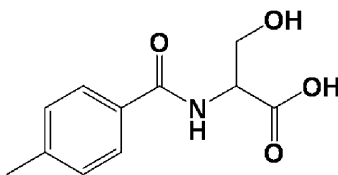
[Etapa 1] Síntesis de cloruro de p-metilbenzoílo

55 **[0067]** Se colocaron ácido p-toluico (100 g, 0,734 mol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y tolueno (500 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en un matraz de recuperación suficientemente secado (matraz con forma de berenjena), y se disolvió ácido p-toluico. Se adicionó cloruro de tionilo (132,4 mL, 1,84 mol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) por goteo a esta solución durante 1 hora. Después de la adición por goteo, la solución se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de la reacción, la temperatura se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el cloruro de tionilo restante y el tolueno restante se evaporaron usando un evaporador rotatorio. Se adicionó tolueno (200 mL) a un concentrado obtenido, y la operación de concentración se repitió dos veces. Un residuo finalmente obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), el cual se utilizó en la siguiente etapa.

[Etapa 2] Síntesis de N-(p-metilbenzoil)-L-serina

[0068] Se colocaron L-serina (100 g, 0,952 mol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), carbonato de potasio (131,5 g, 0,952 mol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 1 L de agua en un matraz de recuperación (matraz con forma de berenjena), seguidos por un movimiento de agitación vigoroso. El cloruro de p-metilbenzoilo preparado en la Etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), el cual se adicionó por goteo a esta solución durante 30 minutos. Durante este proceso, el pH se mantuvo en las proximidades de 8 mientras se añadía adicionalmente carbonato de potasio. Después de completar la adición por goteo, se llevó a cabo un movimiento de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se adicionó a 1 L de agua lo cual se preparó en un recipiente distinto, y a continuación el pH se ajustó a un valor no superior a 3 con ácido clorhídrico, seguido por un enfriamiento a 4°C. Los cristales precipitados se filtraron, seguido por una recristalización con un disolvente mixto de etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/agua = 6/4. Se obtuvo una sustancia objetivo en una cantidad de 106,0 g (rendimiento: 64,7%).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 2,36 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,47 (1H, q), 7,29 (2H, d), 7,80 (2H, d), 8,29 (1H, d).

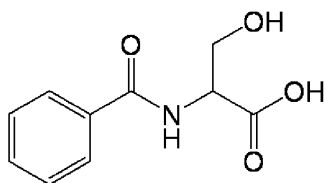


N-(p-metilbenzoil)-L-serina (Compuesto 1)

<Ejemplo de Producción 2: Producción del Compuesto 2>

[0069] El Compuesto 2 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 1 descrito anteriormente usando ácido benzoico y L-serina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 3,70 (2H, m), 4,23 (1H, q), 7,49 (3H, m), 7,88 (2H, d), 8,23 (1H, d).

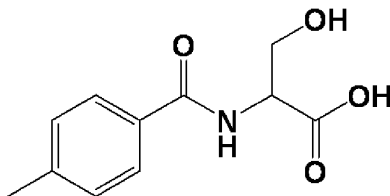


N-benzoil-L-serina (Compuesto 2)

<Ejemplo de Producción 3: Producción del Compuesto 3>

[0070] El Compuesto 3 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 1 descrito anteriormente usando ácido p-toluico y DL-serina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 2,36 (3H, s), 3,68 (2H, m), 4,19 (1H, m), 7,26 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,07 (1H, d).



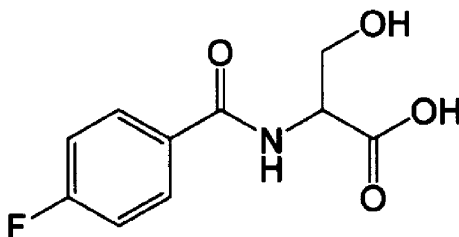
N-(p-metilbenzoil)-DL-serina (Compuesto 3)

<Ejemplo de Producción 4: Producción del Compuesto 4>

[0071] Se pesaron L-serina (2,01 g, 19,1 mmol) (Peptide Institute, Inc.) y carbonato de potasio (2,89 g, 20,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación se adicionó agua (10 mL). Una solución de cloruro de p-fluorobenzoilo (3,61 g, 22,8 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/tetrahidrofurano (10 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se adicionó por goteo durante 9 minutos mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo. El baño de agua se retiró, y la temperatura se retornó a la temperatura ambiente para llevar a cabo el movimiento de agitación durante 43,5 horas. Después de esto, se evaporó el tetrahidrofurano bajo presión reducida. Se adicionó ácido clorhídrico (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo, y el pH se ajustó a un valor no superior a 2. Se adicionó agua (40

mL), y el sólido se obtuvo mediante filtración. El sólido se lavó suficientemente con agua. Después de llevar a cabo el secado durante 4 horas bajo presión reducida, el sólido se disolvió en acetato de etilo (200 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), el cual se lavó sucesivamente con una solución de mezcla de solución salina saturada (50 mL) y ácido clorhídrico 5N (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y solución salina saturada (100 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido por un filtrado. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se adicionó éter metílico de tert-butilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) al residuo concentrado, y la materia no disuelta se filtró. El Compuesto 4 se obtuvo en una cantidad de 1,65 g (rendimiento: 38,0%).

¹H-NMR (CD₃OD): δ 4,01 (2H, m), 4,71 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,96 (2H, m).

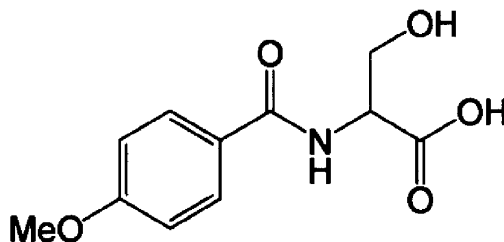


N-(p-fluorobenzoyl)-L-serina (Compuesto 4)

<Ejemplo de Producción 5: Producción del Compuesto 5>

[0072] El Compuesto 5 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 4 descrito anteriormente usando cloruro de p-metoxibenzoilo y L-serina.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 3,87 (3H, s), 4,00 (2H, m), 4,71 (1H, m), 7,02 (2H, d), 7,88 (2H, d).

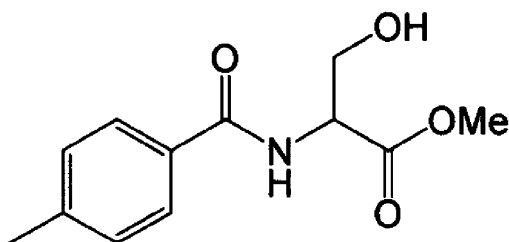


N-(p-metoxibenzoil)-L-serina (Compuesto 5)

<Ejemplo de Producción 6: Producción del Compuesto 6>

[0073] Clorhidrato de éster metílico de L-serina (1,55 g, 9,96 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se dispersó en diclorometano (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), al cual se adicionó trietilamina (2,25 g, 22,2 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). A ello se le adicionó por goteo una solución de cloruro de p-metilbenzoilo (1,78 g, 11,5 mmol) (Aldrich)/diclorometano (5 mL) durante 3 minutos mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo. El baño de agua se retiró y la temperatura se retornó a la temperatura ambiente para efectuar el movimiento de agitación durante 6 horas. Después de esto, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), que se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato sódico saturado (30 mL), ácido clorhídrico 1N (50 mL) y solución salina saturada (30 mL, 60 mL x 2L). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido por un filtrado. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:2). Se recogieron fracciones que contenían la sustancia objetivo, seguido por una concentración bajo presión reducida. El Compuesto 6 se obtuvo en una cantidad de 1,88 g (rendimiento: 79,5%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,41 (3H, s), 2,58 (1H, brs), 3,83 (3H, s), 4,07 (2H, m), 4,88 (1H, m), 7,06 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,73 (2H, d).

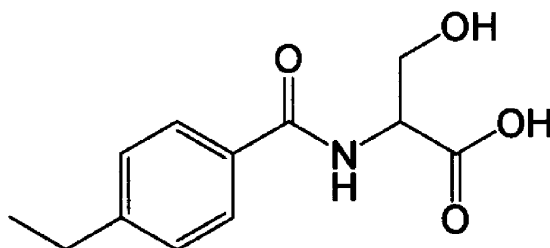


Éster metílico de N-(p-metilbenzoil)-L-serina (Compuesto 6)

<Ejemplo de Producción 7: Producción del Compuesto 7>

5 **[0074]** Se pesaron L-serina (1,18 g, 11,2 mmol) (Peptide Institute, Inc.) y carbonato de potasio (1,71 g, 12,4 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación se adicionaron agua (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se adicionó cloruro de p-etilbenzoílo (2,24 g, 13,3 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) por goteo durante 5 minutos mientras se aplicaba un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo. El baño de agua se retiró y la temperatura se retornó a la temperatura ambiente para efectuar el movimiento de agitación durante 16 horas. Después de esto, se evaporó tetrahidrofurano bajo presión reducida. Se adicionó ácido clorhídrico (3 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo y el pH se ajustó a un valor no superior a 2. Se adicionó agua (20 mL) y el sólido se obtuvo mediante filtración. El sólido se lavó suficientemente con agua. El sólido se calentó y se disolvió en éter metílico de tert-butilo (20 mL) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), que se lavó después con solución salina saturada (10 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido por un filtrado. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se adicionó éter metílico de tert-butilo al residuo concentrado y la materia no disuelta se filtró. El Compuesto 7 se obtuvo en una cantidad de 1,08 g (rendimiento: 40,5%).

15 ¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,27 (3H, t), 2,73 (3H, q), 4,02 (2H, m), 4,72 (1H, m), 7,34 (2H, d), 7,82 (2H, d).

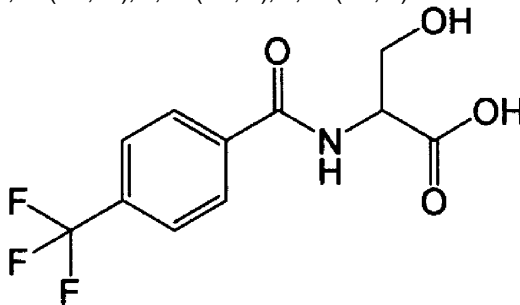


20 N-(p-etilbenzoil)-L-serina (Compuesto 7)

<Ejemplo de Producción 8: Producción del Compuesto 8>

25 **[0075]** El Compuesto 8 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 7 descrito anteriormente usando cloruro de p-(trifluorometil)benzoílo y L-serina.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 4,02 (2H, m), 4,74 (1H, m), 7,81 (2H, d), 8,07 (2H, d).

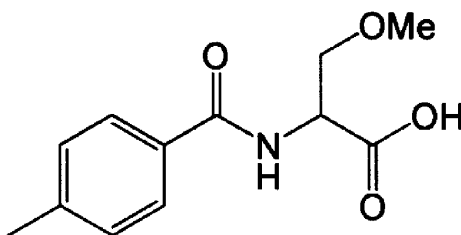


30 N-(p-trifluorometilbenzoil)-L-serina (Compuesto 8)

<Ejemplo de Producción 9: Producción del Compuesto 9>

35 **[0076]** El Compuesto 9 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 7 descrito anteriormente usando cloruro de p-metilbenzoílo y DL-O-metilserina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 2,36 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,71 (2H, m), 4,63 (1H, m), 7,28 (2H, d), 7,80 (2H, d), 8,49 (1H, d).

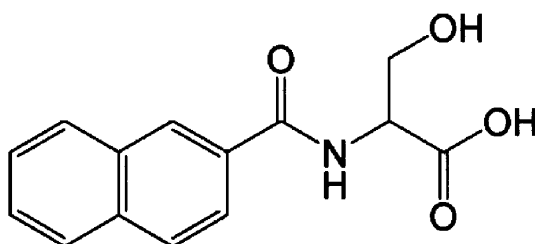


N-(p-metilbenzoil)-DL-O-metilserina (Compuesto 9)

<Ejemplo de Producción 10: Producción del Compuesto 10>

[0077] Se dispersó L-serina (2,00 g, 19,0 mmol) (Peptide Institute, Inc.) en tetrahidrofurano (19 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se adicionó solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (19 mL) mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo. Posteriormente, se adicionó cloruro de 2-naftoilo (3,64 g, 19,1 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). El baño de agua se retiró y la temperatura se retornó a la temperatura ambiente para efectuar el movimiento de agitación durante 16 horas. Después de esto, se evaporó tetrahidrofurano bajo presión reducida. Se adicionó ácido clorhídrico (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) mientras se aplicaba un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo y el pH se ajustó a un valor no superior a 2. El sólido se obtuvo mediante filtración, el cual se lavó suficientemente con agua. Se adicionó éter metílico de tert-butilo (30 mL) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y la materia disuelta se filtró. Esta materia se lavó minuciosamente con éter metílico de tert-butilo. Además, la materia se lavó sucesivamente con éter metílico de tert-butilo:acetato de etilo (= 4:1) y n-hexano. El Compuesto 10 se obtuvo en una cantidad de 2,92 g (rendimiento: 59,2%).

¹H-NMR (CD₃OD): δ 4,04 (2H, m), 4,77 (1H, m), 7,59 (2H, m), 7,94 (4H, m), 8,46 (1H, s).

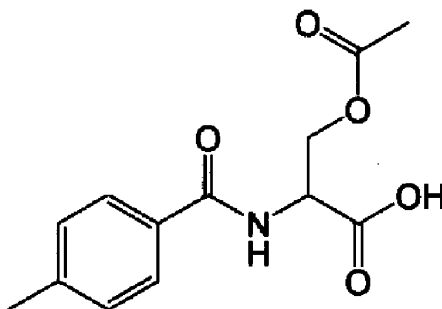


N-(2-naftoil)-L-serina (Compuesto 10)

<Ejemplo de Producción 11: Producción del Compuesto 11>

[0078] El Compuesto 11 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 6 descrito anteriormente usando cloruro de p-metilbenzoilo y clorhidrato de O-acetil-L-serina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 1,91 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,28 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 4,71 (1H, m), 7,29 (2H, d), 7,78 (2H, d), 8,68 (1H, d).

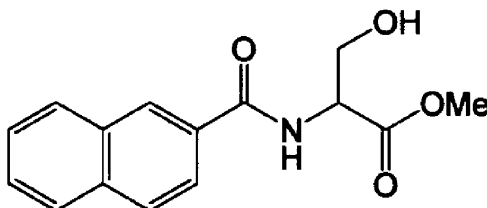


N-(p-metilbenzoil)-O-acetil-L-serina (Compuesto 11)

<Ejemplo de Producción 12: Producción del Compuesto 12>

[0079] El Compuesto 12 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 6 descrito anteriormente usando cloruro de 2-naftoilo y clorhidrato de éster metílico de L-serina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 3,67 (3H, s), 3,84 (2H, m), 4,61 (1H, m), 5,12 (1H, t), 7,62 (2H, m), 8,02 (4H, m), 8,53 (1H, s), 8,75 (1H, d).



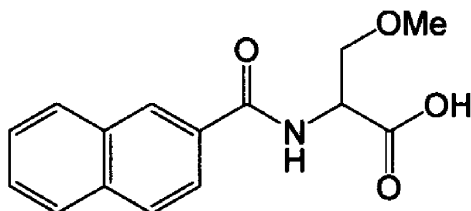
Éster metílico de N-(2-naftoil)-L-serina (Compuesto 12)

<Ejemplo de Producción 13: Producción del Compuesto 13>

[0080] El Compuesto 13 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 4 descrito anteriormente usando cloruro de 2-naftoil y DL-O-metilserina.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 3,31 (3H, s), 3,78 (2H, m), 4,72 (1H, m), 7,62 (2H, m), 8,01 (4H, m), 8,53 (1H, s), 8,78 (1H, d).

5



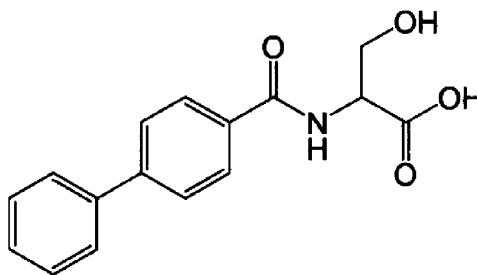
N-(2-naftoil)-DL-O-metilserina (Compuesto 13)

10 <Ejemplo de Producción 14: Producción del Compuesto 14>

[0081] El Compuesto 14 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 4 descrito anteriormente usando cloruro de 4-fenilbenzoilo y L-serina.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 4,03 (2H, m), 4,75 (1H, m), 7,45 (3H, m), 7,73 (4H, m), 7,99 (2H, s), 8,37 (1H, d).

15

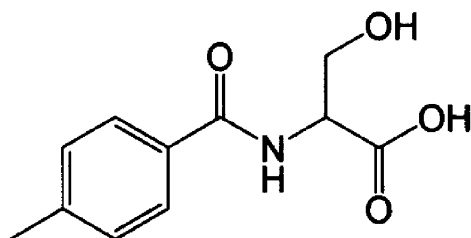


N-(p-fenilbenzoil)-L-serina (Compuesto 14)

20 <Ejemplo de Producción 15: Producción del Compuesto 15>

[0082] Se adicionaron D-serina (1,67 g, 15,9 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), agua (9 mL), carbonato de potasio (16,6 g, 16,6 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y tetrahidrofurano (9 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a un matraz de recuperación (matraz con forma de berenjena), y se adicionó cloruro de p-metilbenzoilo (2,59 g, 16,7 mmol) (Aldrich) por goteo durante 2 minutos mientras se llevaba a cabo un movimiento de agitación y un enfriamiento con hielo. El baño de agua se retiró y la temperatura se retornó a la temperatura ambiente para efectuar el movimiento de agitación durante 26 horas. Después de esto, se adicionó ácido clorhídrico (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la solución de reacción, y el pH se ajustó a un valor no superior a 2, seguido por un movimiento de agitación mientras se enfriaba con hielo durante 20 minutos. Se recogieron cristales precipitados mediante filtración, y los mismos se lavaron con agua. El sólido se secó bajo presión reducida, y a continuación se adicionaron 12 mL de acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para obtener materia no disuelta mediante filtración. La materia se lavó con acetato de etilo. La materia se secó bajo presión reducida durante 24 horas, seguido por una recrystalización con un disolvente de mezcla de etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/agua = 5/5. El Compuesto 15 se obtuvo en una cantidad de 2,20 g (rendimiento: 62,0%).

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 2,36 (3H, s), 3,79 (2H, d), 4,46 (1H, q), 7,29 (2H, d), 7,79 (2H, d), 8,28 (1H, d).



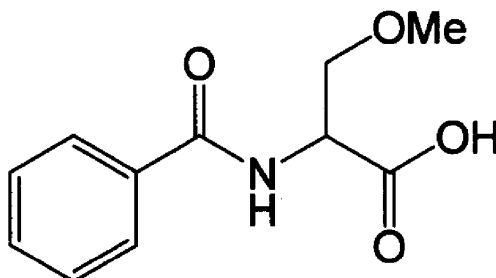
N-(p-metilbenzoil)-D-serina (Compuesto 15)

40

<Ejemplo de Producción 16: Producción del Compuesto 16>

[0083] El Compuesto 16 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 7 descrito anteriormente usando cloruro de benzoilo y DL-O-metilserina.

5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 3,28 (3H, s), 3,72 (2H, m), 4,63 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,51 (3H, m), 7,88 (2H, s), 8,58 (1H, d).

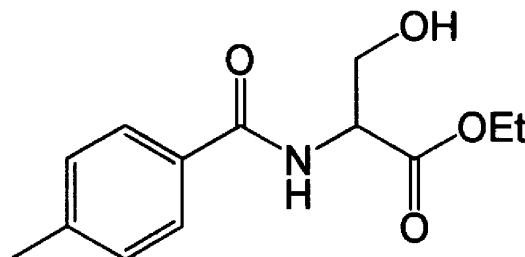


10 N-benzoyl-DL-O-metilserina (Compuesto 16)

<Ejemplo de Producción 17: Producción del Compuesto 17>

[0084] El Compuesto 17 se sintetizó de acuerdo con el mismo método que el utilizado para el Compuesto 6 descrito anteriormente usando cloruro de p-metilbenzoilo y clorhidrato de éster etílico de L-serina.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,33 (3H, t), 2,41 (3H, s), 2,70 (1H, t), 4,07 (2H, m), 4,29 (2H, q), 4,84 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,26 (2H, d), 7,73 (2H, d).



20 Éster etílico de N-(p-metilbenzoil)-L-serina (Compuesto 17)

<Ejemplo de Prueba 1: Prueba de investigación sobre la inhibición de la activación inducida por radiación ultravioleta B (UVB) utilizando melanocitos humanos normales>

25 **[0085]** Se investigó el efecto de supresión de cada uno de los compuestos, que se ejerció sobre la activación de melanocitos por el factor de activación de melanocitos producido y liberado desde queratinocitos humanos normales por medio de la radiación ultravioleta B (UVB), usando el índice de la función de proliferación celular de melanocitos humanos normales.

30 **[0086]** Se sembraron células de queratinocitos humanos normales (Kurabo Industries, Ltd.) usando medio Humedia-KG2 (Kurabo Industries, Ltd.) con una concentración de 10×10^4 células/pocillo en una placa de 24 pocillos, seguido por su cultivo durante 24 horas.

35 **[0087]** El compuesto a evaluar se disolvió a una concentración de 100 mM en DMSO, que se diluyó 1.000 veces con medio Humedia-KG2 y se utilizó como solución de muestra. En cuanto al grupo de control positivo, se disolvió ácido tranexámico a una concentración de 100 mM en DMSO, que se diluyó 1.000 veces con medio Humedia-KG2 y se utilizó como solución de muestra de control positivo. En cuanto al grupo de control negativo, se diluyó DMSO 1.000 veces con medio Humedia-KG2, que se utilizó como solución de muestra de control negativo. Se fijó para cada uno de los compuestos una concentración en la cual la proliferación celular de melanocitos humanos normales no se veía afectada.

40 **[0088]** El medio de queratinocitos humanos normales se intercambió con medio Humedia-KG2 (solución de muestra) que contenía el compuesto con una concentración predeterminada, y las células se cultivaron durante otras 24 horas. Después de esto, el medio se intercambió con PBS (solución salina tamponada con fosfato), y se irradiaron células con radiación ultravioleta B (UVB) a 5 mJ/cm^2 usando una lámpara ultravioleta (FL20S-E30/DMR, Toshiba Medical Supply Co., Ltd.) como fuente de luz. Después de la radiación ultravioleta, la PBS se intercambió con la solución de muestra. Se cultivaron células durante 24 horas adicionales, y a continuación se recogió el sobrenadante de cultivo.

5 **[0089]** Se sembraron células de melanocitos humanos normales en una placa de 96 pocillos usando un medio de Medium 254 (Kurabo Industries, Ltd.) de manera que la concentración resultó de 3×10^4 células/pocillo, y el cultivo se llevó a cabo durante 24 horas. Después de esto, el medio se intercambió con el sobrenadante de cultivo recogido de los queratinocitos humanos normales, y las células se cultivaron durante 24 horas adicionales. Después del cultivo durante 24 horas, el medio se intercambió con medio Humedia-KG2 que contenía 0,5 mg/mL de bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT), y el cultivo se llevó a cabo durante 3 horas.

10 **[0090]** La cantidad de formazán se determinó midiendo las absorbancias a 570 nm y 690 nm de lisado celular preparado con 2-propanol por medio de un lector de microplacas (Benchmark Plus, Bio-Rad) y restando la absorbancia a 690 nm de la absorbancia a 570 nm.

15 **[0091]** El efecto de supresión de cada uno de los compuestos sobre la proliferación de melanocitos se representó con un porcentaje (%) en forma de relación de producción de formazán, mientras que la absorbancia del grupo con DMSO adicionado (grupo de control negativo), irradiado con la radiación ultravioleta B (UVB), se consideró como 100.

20 **[0092]** Se puede determinar que cuanto menor sea la relación de producción de formazán, menor será la relación de proliferación de melanocitos. Por lo tanto, cuando la relación de producción de formazán es menor, es posible determinar que la actividad de supresión del compuesto a evaluar es alta con respecto a la activación de melanocitos por parte del factor de activación de melanocitos producido y liberado por queratinocitos humanos normales.

Tabla 1

Compuesto adicionado	Ultravioleta B (UVB) (mJ/cm ²)	Relación de proliferación de melanocitos	
		Promedio (%)	Desviación típica (%)
DMSO	0	47,9	3,40
DMSO (control negativo)	5	100,0	5,82
Ácido tranexámico (control positivo)	5	82,0	6,19
Compuesto 1	5	57,0	5,88
Compuesto 2	5	60,9	6,37
Compuesto 3	5	61,6	8,98
Compuesto 4	5	55,3	2,20
Compuesto 5	5	63,4	4,23
Compuesto 7	5	65,1	8,80
Compuesto 8	5	53,9	11,18
Compuesto 9	5	62,3	3,66
Compuesto 10	5	82,4	7,39
Compuesto 11	5	71,8	6,60
Compuesto 12	5	83,1	2,20
Compuesto 13	5	80,3	6,34
Compuesto 14	5	75,0	7,39
Compuesto 15	5	60,2	4,60
Compuesto 16	5	65,5	7,39
Compuesto 17	5	73,6	4,76

25 **[0093]** La relación de proliferación de melanocitos muestra el promedio y la desviación típica de tres mediciones.

30 **[0094]** De acuerdo con el resultado mostrado en la Tabla 1, todos los compuestos presentan el excelente efecto de supresión, aunque la actividad supresora de activación de melanocitos implica cualquier diferencia en función del compuesto. Por lo tanto, se ha revelado que todos los compuestos presentan la excelente acción o función de supresión con respecto a la activación de melanocitos provocada por el factor de activación de melanocitos producido y liberado desde queratinocitos humanos normales.

<Ejemplo de Prueba 2: Prueba de investigación del Compuesto 1 sobre la inhibición de la pigmentación inducida por rayos ultravioleta utilizando cobayas pigmentados>

35 **[0095]** Piel de lomo de ocho cobayas pigmentadas se sometieron a eliminación y rasuración del pelo con maquinillas de cortar y afeitar eléctricas, y estos sitios se cubrieron con telas negras que presentaban, cada una de ellas, cuatro ventanas de radiación de 2 x 2 cm en total, dispuestas en dos posiciones superiores izquierda y derecha y dos posiciones inferiores izquierda y derecha respectivamente. Después de esto, se irradiaron rayos ultravioletas a 300 mJ/cm² usando una lámpara FL20S-E30 como fuente de luz. Esta operación se llevó a cabo repetidamente el 1er, el

3er, el 5º y el 8º días de la prueba para inducir la pigmentación en los cuatro sitios de prueba. El compuesto a evaluar (Compuesto 1) se disolvió y se preparó en etanol de modo que la concentración fue del 3% (p/v). Se aplicó etanol como grupo de control de disolvente. La aplicación de cada uno de los compuestos a evaluar se inició desde el momento en el que se puso fin a la radiación ultravioleta el 1er día de la prueba. Cada uno de los compuestos a evaluar se aplicó en una cantidad de 30 µL una vez al día en los sitios de prueba predeterminados, y este procedimiento se llevó a cabo continuamente durante 5 semanas (hasta el 35º día de la prueba). La luminosidad de la piel (Brillo) (valor de L*) se midió para cada uno de los sitios de prueba usando un colorímetro diferencial (analizador de color) (CR-200, Konica Minolta Holdings Inc.) antes de la radiación ultravioleta el día de inicio de la aplicación (el 1er día de la prueba) y después de 5 semanas (el 36º día de la prueba) para determinar el valor de ΔL^* , restando el valor L* antes de la radiación ultravioleta del valor L* el 36º día de la prueba. Es decir, cuanto más fuerte es el grado de pigmentación, menor es el valor de L*. Por lo tanto, es posible considerar que cuanto mayor sea el valor de ΔL^* , mayor supresión se producirá sobre la pigmentación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto evaluado	Concentración	Valor de ΔL^*
Grupo de control del disolvente	-	-11,83±0,78
Compuesto 1	3%	-9,98±0,71

El valor de ΔL^* indica "promedio ± desviación típica" de 8 muestras.

<Ejemplo 1: Ejemplo de Producción 1 de preparación externa para la piel>

[0096] Se fabricó una preparación cosmética (loción), que resultó la preparación externa para la piel n, de acuerdo con una formulación mostrada en la Tabla 3. Es decir, los componentes de la formulación se calentaron a 80°C, seguido por un movimiento de agitación, una disolución y un enfriamiento mientras se realizaba el movimiento de agitación para obtener la preparación cosmética (Loción 1). De manera similar, también se fabricaron una loción del Ejemplo Comparativo 1 en el cual el "agente supresor de la pigmentación (Compuesto 1)" se sustituyó por agua y una loción del Ejemplo Comparativo 2 en el cual el "agente supresor de la pigmentación (Compuesto 1)" se sustituyó por arbutina.

Tabla 3

Componente	% en peso
Agente supresor de pigmentación (Compuesto 1)	3,0
POE (60) aceite de ricino hidrogenado	0,1
1,3-Butanodiol	5,0
Glicerina	2,0
Polietilenglicol 400	3,0
1,2-Pentanodiol	3,0
Goma xantana	0,1
Hidróxido de potasio	0,85
Metilparabeno	0,2
Agua	82,75
Total	100

<Ejemplo 2: Ejemplo de Producción 2 de preparación externa para la piel >

[0097] Una crema de tipo agua en aceite se preparó de acuerdo con una formulación mostrada en la Tabla 4. Es decir, los componentes de A y B se calentaron a 80°C respectivamente, y los componentes de B se adicionaron gradualmente a los componentes de A, seguido por una emulsión. Las partículas se uniformizaron utilizando un homogeneizador, seguido por un movimiento de agitación y un enfriamiento para obtener una preparación cosmética (Crema 1).

Tabla 4

Componente	Partes en peso
A	
Éster de ácido graso de sacarosa	0,5
Vaselina	1,0
Lanolina	3,0
Parafina líquida	8,0
Silicona de baja viscosidad	30,0
Alcohol estearílico	0,5
Ácido esteárico	0,55
Monoglicérido de ácido undecilénico	2,0
Bentonita modificada orgánica	2,0

Componente	Partes en peso
B	
1,3-Butanodiol	5,0
Glicerina	20,0
Compuesto 1	3,0
Metilparabeno	0,2
Agua	23,25
Hidróxido de potasio	0,9
Metacrilato de poliglucosiloxietilo (peso molecular: aprox. 100.000)	0,1

<Ejemplo 3: Ejemplo de Producción de preparación cosmética >

5 **[0098]** Una preparación cosmética (Loción cremosa 1), que resultó la preparación o composición externa para la piel, se fabricó de acuerdo con una formulación mostrada en la Tabla 5. Es decir, los componentes de A, B y C se calentaron a 80°C, y los componentes de C se adicionaron gradualmente a los componentes de B mientras se efectuaba un movimiento de agitación, seguido por una neutralización. Después de esto, los componentes de A se adicionaron gradualmente mientras se efectuaba un movimiento de agitación. Las partículas emulsionadas se uniformizaron usando *Homo Mixer* para obtener una loción cremosa.

10

Tabla 5

Componente	Partes en peso
A	
Escualano	10,0
Sesquiestearato de sorbitán	2,0
Butilparabeno	0,1
B	
1,3-Butanodiol	5,0
Goma xantana	0,1
Pemulen TR-1 (copolímero alquílico de ácido metacrílico-ácido acrílico)	0,2
Metilparabeno	0,1
Compuesto 1	3,0
Agua	48,55
C	
Hidróxido de potasio	0,95
Agua	30,0

<Ejemplo de Prueba 3: Efecto de la Loción 1 inhibidor de la pigmentación en humanos, inducido por rayos ultravioleta >

15 **[0099]** Se investigó el efecto de supresión de la pigmentación usando la Loción 1 y las preparaciones cosméticas del Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo Comparativo 2. Se proporcionaron sitios de 1,5 cm x 1,5 cm, que se dispusieron en una zona interior del brazo superior de los participantes incorporados de forma espontánea, en dos lugares que al mismo tiempo se dividieron en aquellos dispuestos en dos partes superior e inferior en cada uno y cuatro lugares en total. Se aplicó una vez al día radiación ultravioleta en una dosis eritematosa mínima (1 MED), y los rayos ultravioletas se irradiaron tres veces en 3 días continuos. Comenzando desde el 1er día después de poner fin a la radiación, se aplicaron 50 µL de la muestra una vez al día durante 28 días continuos. Uno de los sitios fue un sitio no tratado. Después de 24 horas tras finalizar la aplicación, se midió la luminosidad de la piel (Brillo) (valor de L*) para cada uno de los sitios de prueba usando un colorímetro diferencial (analizador de color) (CR-300, Konica Minolta Holdings Inc.) para calcular el valor de ΔL^* con respecto al valor de L del sitio no tratado. Cuanto más fuerte es el grado de pigmentación, menor es el valor de L*. Por lo tanto, es posible determinar que cuanto mayor sea el valor de ΔL^* , mayor será la supresión de la pigmentación. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Por consiguiente, se aprecia que la preparación cosmética (Loción 1), que es la preparación externa para la piel, presenta el excelente efecto supresor de la pigmentación. Se considera que este resultado lo ocasiona la acción supresora de la pigmentación del Compuesto 1 contenido en la Loción 1 según se ha descrito anteriormente.

30

Tabla 6

Muestra	Valor de ΔL^*
Loción 1	0,87
Ejemplo Comparativo 1	0,15
Ejemplo Comparativo 2	0,65

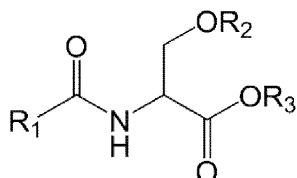
Aplicabilidad industrial

[0100] La presente invención se puede aplicar a la preparación externa para la piel, que incluye, por ejemplo, la preparación cosmética para blanqueamiento de la piel.

5

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del mismo, y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para prevenir o mejorar la pigmentación:



(1)

[en donde:

R₁ representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4, o un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4; y

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 4].

2. Uso según la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1):

R₁ es el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, o un grupo amino;

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo; y

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo.

3. Uso según la reivindicación 2, en donde en la fórmula general (1):

R₁ es un grupo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o un grupo fenilo, naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino;

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo; y

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es N-benzoil-serina, N-(p-metilbenzoil)serina, N-(p-etilbenzoil)serina, N-(p-metoxibenzoil) serina, N-(p-fluorobenzoil)serina, N-(p-trifluorometilbenzoil)serina, N-(2-naftoil)serina, N-(4-fenilbenzoil)serina, éster metílico de N-(p-metilbenzoil)serina, éster etílico de N-(p-metilbenzoil)serina, éster metílico de N-(2-naftoil)serina, N-benzoil-O-metilserina, N-(p-metilbenzoil)-O-metilserina, N-(p-metilbenzoil)-O-acetilserina, N-(2-naftoil)-O-metilserina, un isómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5. Uso según la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1);

R₁ representa un grupo aromático no sustituido o un grupo aromático que tiene cualquier sustituyente (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido); y

por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente del átomo de hidrógeno cuando R₁ es un grupo fenilo que tiene cualquier sustituyente o un grupo naftilo no sustituido.

6. Uso según la reivindicación 5, en donde en la fórmula general (1);

R₁ es el grupo aromático no sustituido o el grupo aromático que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo o un grupo amino (con la condición de que se excluya el grupo fenilo no sustituido);

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo tert-butilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo o un grupo butirilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo tert-butilo; y

por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente del átomo de hidrógeno cuando R₁ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

7. Uso según la reivindicación 6, en donde en la fórmula general (1);

R₁ es un grupo fenilo que tiene el sustituyente que es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alcoxi que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que tienen un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo acilo que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un grupo éster que tiene una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene un átomo o número de átomos de carbono de 1 a 6, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, o un grupo amino, un grupo naftilo o bifenilo no sustituido, o un grupo naftilo o bifenilo que tiene el sustituyente según se ha definido anteriormente;

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo acetilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo; y

por lo menos uno de R₂ y R₃ es cualquier grupo diferente del átomo de hidrógeno cuando R₁ es el grupo fenilo que tiene el sustituyente o el grupo naftilo no sustituido.

8. Uso de una preparación externa para la piel, que contiene el compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la prevención o mejora de la pigmentación.

9. Uso según la reivindicación 8, en donde hay un contenido de entre el 0,0001% en masa y el 20% en masa del compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con respecto a una cantidad total de la preparación externa para la piel.

10. Uso según la reivindicación 8 ó 9, en donde la preparación externa para la piel es una preparación cosmética.