

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 489**

51 Int. Cl.:

A61K 8/46 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
C07C 309/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2011 PCT/JP2011/050314**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11087006**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11732876 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2524686**

54 Título: **Agente de prevención o de mejora de la pigmentación**

30 Prioridad:

12.01.2010 JP 2010003785

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 634 489 T3

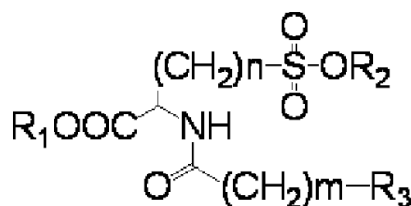
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a la utilización de una preparación externa para la piel que es utilizable, de manera preferente, para preparaciones cosméticas (incluyendo los cuasi medicamentos). En particular, la presente invención se refiere a la utilización de una preparación externa para la piel, que se caracteriza por contener un agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.



(1)

15 [en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono, n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.]

TÉCNICA ANTERIOR

25 Por ejemplo, la pigmentación, la peca, el melasma y el lentigo senil, que se producen en la piel después del bronceado, residen en un estado en el que la producción de melanina está muy facilitada a causa de la activación de las células de pigmento (melanocitos) en la piel. El componente, que se conoce que tiene la función de prevenir o mejorar la aparición y el empeoramiento de los problemas del pigmento de la piel, tal como se ha descrito anteriormente, es el compuesto (agente blanqueador de la piel) que tiene la función de blanquear la piel, que incluye, por ejemplo, derivados de ácido ascórbico, peróxido de hidrógeno, azufre coloidal, glutatión, hidroquinona y catecol (véase, por ejemplo, documento que no es de patente 1 y el documento que no es de patente 2). Las preparaciones externas para la piel, que se mezclan con los componentes descritos anteriormente como principios activos, se utilizan ampliamente. En la actualidad, se han descrito un conjunto de mecanismos de acción como el mecanismo de acción que posee el compuesto conocido como agente de blanqueamiento de la piel, que incluye, por ejemplo, la acción inhibitoria de la enzima tirosinasa, la degradación de proteínas relacionadas con la tirosinasa y la inhibición de la transferencia de melanina causada por la supresión de la elongación de dendritas en los melanocitos. Las moléculas diana están presentes con respecto a los respectivos mecanismos de acción. A efectos de expresar un efecto de blanqueamiento elevado sobre la piel, es útil un compuesto orgánico de bajo peso molecular que interactúa apropiadamente con la molécula diana. Además, el compuesto orgánico de bajo peso molecular, que interactúa apropiadamente con cada una de las moléculas diana, tiene la característica estructural que varía en función de cada una de las moléculas diana. Por lo tanto, se llevan a cabo también estudios en relación con la optimización de la estructura química a efectos de maximizar la utilización de la acción farmacológica mostrada por el compuesto orgánico de bajo peso molecular. En la actualidad, los estudios sobre el agente de blanqueamiento de la piel no se limitan al compuesto que tiene una eficacia elevada y una selectividad elevada con respecto a la molécula diana existente, y los estudios se amplían, por ejemplo, al compuesto que actúa simultáneamente en un conjunto de moléculas diana blanqueadoras de la piel y el compuesto que tiene un nuevo mecanismo de acción. Para el agente de blanqueamiento de la piel, tal como se ha descrito anteriormente, se espera una acción de blanqueamiento de la piel elevada. En realidad, el cribado se ha llevado a cabo con respecto a los compuestos que tienen funciones de blanqueamiento de la piel excelentes, a la vez se buscan compuestos útiles que tienen estructuras químicas o características farmacológicas diferentes. Cualquier agente de blanqueamiento de la piel que tenga una estructura novedosa es requerido incluso en la actualidad.

55 Las proteínas, que constituyen el organismo, están compuestas por 20 tipos de α-aminoácidos que tienen diferentes cadenas laterales que son llamados "aminoácidos esenciales" en casi todos los casos. Se han descrito varias actividades biológicas para los α-aminoácidos descritos anteriormente, además de la función de constituir los componentes biológicos. Además, se espera que la metionina y la cisteína, que están incluidos en los

5 α -aminoácidos descritos anteriormente y que tienen cada uno el átomo de azufre en la estructura química, tengan alguna actividad biológica resultante de la característica del átomo de azufre diferente de los otros α -aminoácidos, y se aplican a varios campos, que incluyen, por ejemplo, productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos. En particular, en el campo de los cosméticos, se ha descrito la utilización, por ejemplo, como componente reductor para el cabello (véase, por ejemplo, el documento de patente 1) y como componente de humectación (véase, por ejemplo, el documento de patente 2) en relación a preparaciones externas para la piel mezcladas con metionina y cisteína. La N-acetil-L-cisteína, que es un derivado de la cisteína, se metaboliza en glutatión, que es un antioxidante. Por lo tanto, la N-acetil-L-cisteína se utiliza como suplemento. Sin embargo, cuando dicho derivado de α -aminoácido, que incluye el átomo de azufre en la estructura molecular, se aplica, por ejemplo, a una preparación cosmética, surge un problema, por ejemplo, de manera que el propio aminoácido o una composición, tal como una preparación externa para la piel, son inestables y se provoca un olor desagradable por la descomposición de productos de los mismos. Por otro lado, es conocido que el ácido cisteico y cualquier derivado que tiene un grupo acilo alifático en su átomo de nitrógeno están implicados, por ejemplo, en el material de base soluble en aceite (véase, por ejemplo, el documento de patente 3), el surfactante (véase, por ejemplo, el documento de patente 4), la actividad de disolución del moco y la función antioxidante (véase, por ejemplo, el documento de patente 5). Además, es conocido que el derivado N-bencílico del ácido cisteico está implicado en la función antioxidante (véase, por ejemplo, el documento de patente 6). Sin embargo, por lo que conocen los inventores de la presente invención, no es conocido que el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el isómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tengan la acción profiláctica o de mejora de la pigmentación. Además, por lo que conocen los inventores de la presente invención, no es conocido que el compuesto en cuestión tenga una buena solubilidad en medios hidrófilos o lipófilos, el compuesto sea extremadamente estable en las formas del compuesto y la preparación farmacéutica y que el compuesto provoque difícilmente algún olor desagradable cuando se utiliza el compuesto en una preparación cosmética, tal como una preparación externa para la piel o similar. El documento de patente 7 da a conocer un agente anti-arrugas para utilizar sobre la piel que es particularmente eficaz en la reducción de las arrugas inducidas por la radiación UV. Los agentes descritos son una colección de amidas secundarias y terciarias, lineales, genéricas.

DOCUMENTOS TÉCNICOS ANTERIORES

30 Documentos de patente:

Documento de patente 1: JP2005-162699A;
 Documento de patente 2: JP2004-323401A;
 Documento de patente 3: JP05-117295A;
 35 Documento de patente 4: JP2002-145736A;
 Documento de patente 5: JP2005-530883A;
 Documento de patente 6: JP11-343235A;
 Documento de patente 7: WO 2010/058730.

40 Documentos que no son de patente:

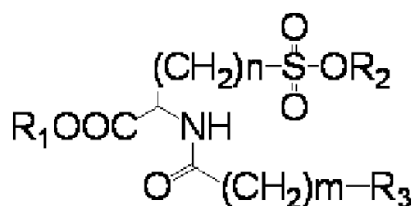
Documento que no es de patente 1: "Usefulness of Cosmetics, Evaluation Techniques and Future Overview", supervisado por Katsuyuki TAKEDA, publicado por YAKUJI NIPPO LIMITED (2001); documento que no es de patente 2: Takayuki Omori, FRAGRANCE JOURNAL, edición extra (especial), No. 14, 1995, 118-126.

45 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención se ha realizado bajo las circunstancias descritas anteriormente, un objetivo de la cual es dar a conocer un agente profiláctico o de mejora de la pigmentación de la piel que tiene una estructura novedosa que se puede utilizar para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel, y una preparación externa para la piel que contiene el mismo como un componente.

Teniendo en cuenta las circunstancias anteriores, los inventores de la presente invención han realizado continuamente grandes esfuerzos para buscar un agente profiláctico o de mejora novedoso para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel de manera, que se puede utilizar, de manera preferente, para una preparación cosmética (siempre que la preparación cosmética incluya cuasi medicamentos). Como resultado, se ha descubierto que el compuesto representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo son excelentes en la prevención o la mejora de la pigmentación de la piel. De este modo, se ha llevado a cabo la presente invención. La presente invención es la siguiente.

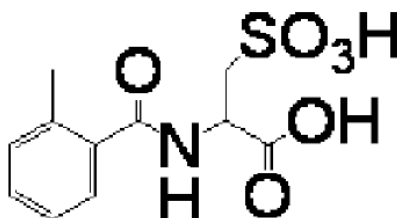
60 <1> Utilización de un agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



(1)

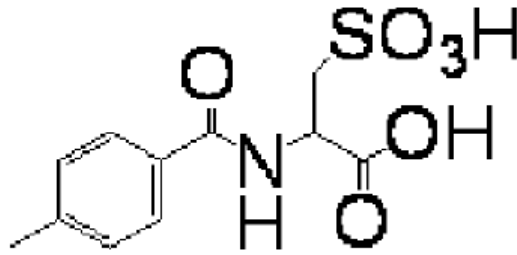
[en la que:

- 5 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 12 átomos de carbono;
- 10 R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.
- <2> Utilización, tal como se define en el punto <1>, en la que en la fórmula general (1);
- 15 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.
- 20 <3> Utilización, tal como se define en el punto <1> o <2>, en la que en la fórmula general (1);
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- 25 n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa 0.
- <4> Utilización, tal como se define en cualquiera de los puntos <1> a <3>, en la que en la fórmula general (1);
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- 30 R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- n representa 1 y m representa 0.
- <5> Utilización, tal como se define en cualquiera de los puntos <1> a <3>, en la que el compuesto representado por
- 35 la fórmula general (1) es ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1), ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2), ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3), ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4), ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5), ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6), un estereoisómero de los mismos, y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

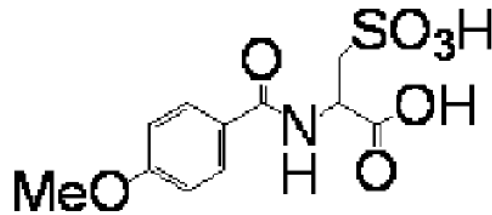


40

Ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1);
 Ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2);

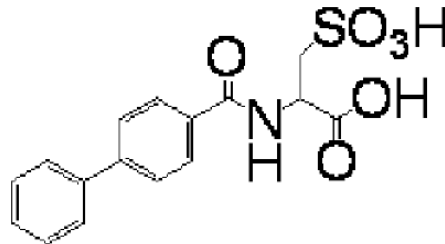


Ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3);



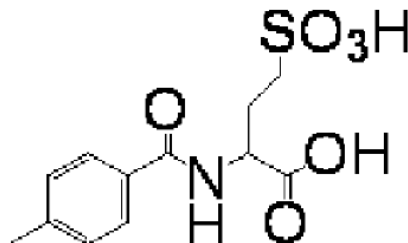
5

Ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4);



10

Ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5);



15 Ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6).

<6> Utilización, tal como se define en cualquiera de los puntos <1> a <5>, en la que el agente profiláctico o de mejora está contenido en una preparación externa para blanquear la piel.

20 MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

<Agente profiláctico o de mejora de la pigmentación como componente esencial en la preparación externa para la piel de la presente invención>

25 La utilización de la preparación externa para la piel de la presente invención se caracteriza por que la preparación externa para la piel contiene el agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel, que comprende el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. El efecto del agente profiláctico o de mejora para

prevenir o mejorar la pigmentación de la piel de la presente invención también incluye el efecto de prevenir que se forme pigmentación en el futuro, además del efecto de suprimir la pigmentación, en la que la pigmentación, que ya se ha formado, se disminuye o se elimina. Es aplicable cualquier componente al agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel de la presente invención sin ninguna limitación especial, a condición de que el componente resida en el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el componente tenga el efecto de prevenir o mejorar la pigmentación de la piel. Sin embargo, de manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada el componente que tiene el efecto de suprimir la pigmentación en la "Prueba de supresión de la pigmentación inducida por rayos ultravioletas utilizando cobayas" descrita más adelante. El componente, que tiene el efecto de suprimir la pigmentación en la prueba de inhibición de la pigmentación descrita anteriormente, significa el componente para el que se confirma el efecto de suprimir la pigmentación en el grupo al que se administra la sustancia que se evalúa en comparación con el grupo de control (grupo de control de disolvente). De manera más preferente, es apropiado dar a conocer el componente para el que se confirma la diferencia estadísticamente significativa en el efecto de suprimir la pigmentación en relación con el grupo al que se administra la sustancia que se evalúa en comparación con el grupo control.

El compuesto representado por la fórmula general (1), el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se describen a continuación. En la fórmula, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 12 átomos de carbono; R_3 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono; n representa un número entero entre 1 ó 2; y m representa un número entero de 0 a 3.

R_1 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por 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 *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo *n*-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo *n*-heptilo y un grupo *n*-octilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. Con respecto al sustituyente, es posible ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxialquilo (de manera preferente, compuesto por un grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo aromático o un grupo aromático policíclico condensado que tiene un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (el grupo aromático o el grupo aromático policíclico condensado, es de manera preferente, un grupo fenilo o un grupo naftilo), y un grupo hidroxilo.

Con respecto al grupo representado por R_2 , los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo bencilo, un grupo metilbencilo, un grupo etilbencilo, un grupo propilbencilo, un grupo metoxibencilo, un grupo etoxibencilo, un grupo propiloxibencilo, un grupo feniletilo, un grupo metilfeniletilo, un grupo etilfeniletilo, un grupo propilfeniletilo, un grupo metoxifeniletilo, un grupo etoxifeniletilo, un grupo propiloxifeniletilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo etilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo etoxinaftilo, un grupo naftilmetilo, un grupo metilnaftilmetilo, un grupo etilnaftilmetilo, un grupo metoxinaftilmetilo, un grupo etoxinaftilmetilo, un grupo naftiletilo, un grupo metilnaftiletilo, un grupo metoxinaftiletilo, un grupo etoxinaftiletilo y un grupo bifenilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo bencilo.

R_3 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono. Con respecto al sustituyente, es posible ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de

carbono, de manera más preferente, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (de manera preferente, que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo hidroxilo y un grupo amino.

5 Con respecto al grupo representado por R_3 , los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un grupo piridilo, un grupo metilpiridilo, un grupo etilpiridilo, un grupo propilpiridilo, un grupo metoxipiridilo, un grupo etoxipiridilo, un grupo propiloxipiridilo, un grupo hidroxipiridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo N-metilaminopiridilo, un grupo N-etilaminopiridilo, un grupo N,N-dimetilaminopiridilo, un grupo N,N,-dietilaminopiridilo, un grupo cloropiridilo, un grupo fluoropiridilo, un grupo difluoropiridilo, un grupo trifluorometilpiridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo N-metilaminofenilo, un grupo N-etilaminofenilo, un grupo N,N-dimetilaminofenilo, un grupo N,N-dietilaminofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo etilnaftilo, un grupo propilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo etoxinaftilo, un grupo propiloxinaftilo, un grupo hidroxinaftilo, un grupo aminonaftilo, un grupo N-metilaminonaftilo, un grupo N-etilaminonaftilo, un grupo N,N-dimetilaminonaftilo, un grupo N,N-dietilaminonaftilo, un grupo cloronaftilo, un grupo fluoronaftilo, un grupo difluoronaftilo, un grupo trifluorometilnaftilo, un grupo bifenilo, un grupo metilbifenilo, un grupo etilbifenilo, un grupo metoxibifenilo y un grupo etoxibifenilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo.

El número de sustituyentes en el grupo de hidrocarburo alifático, el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico se puede ejemplificar, de manera preferente, por 0 a 3, y el número es, de manera más preferente, 0 ó 1. Uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente pueden existir de manera independiente, respectivamente, como el sustituyente o sustituyentes en el grupo de hidrocarburo alifático, el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico.

Tal como se ha descrito anteriormente, n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.

Los que se pueden utilizar, de manera preferente, como el compuesto representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente se pueden ejemplificar, de manera preferente, por el compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los que se pueden utilizar, de manera más preferente, se pueden ejemplificar, de manera preferente, por el compuesto definido en el punto <3> descrito anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los que se pueden utilizar, de manera mucho más preferente, se pueden ejemplificar, de manera preferente, por el compuesto definido en el punto <4> descrito anteriormente, el estereoisómero del mismo y/o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los compuestos preferentes, que se incluyen en el compuesto representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente y los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, se ejemplifican de manera específica por ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1), ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2), ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3), ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4), ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5), ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6), un estereoisómero de los mismos, y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos. Los compuestos descritos anteriormente tienen un efecto excelente de prevención o de mejora de la pigmentación de la piel. Además, los compuestos presentan una solubilidad excelente en disolventes hidrófilos o lipófilos, y es fácil producir la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similar. Además, los compuestos son excelentes en la retención de la piel y la estabilidad en la preparación farmacéutica, los compuestos no causan olor que perturbe en la realización del producto y los compuestos muestran un efecto excelente para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel.

El compuesto definido en el punto <2> descrito anteriormente se describe a continuación. En la fórmula, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R_2 representa un átomo de hidrógeno; R_3 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono; n representa un número entero entre 1 ó 2; y m representa un número entero de 0 a 3.

R_1 descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

R_3 , descrito anteriormente, representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono. Con respecto al sustituyente, es posible ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un

grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (de manera preferente, que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo hidroxilo y un grupo amino.

Con respecto al grupo representado por R₃, los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un grupo piridilo, un grupo metilpiridilo, un grupo etilpiridilo, un grupo propilpiridilo, un grupo metoxipiridilo, un grupo etoxipiridilo, un grupo propiloxipiridilo, un grupo hidroxipiridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo N-metilaminopiridilo, un grupo N-etilaminopiridilo, un grupo N,N-dimetilaminopiridilo, un grupo N,N-dietilaminopiridilo, un grupo cloropiridilo, un grupo fluoropiridilo, un grupo difluoropiridilo, un grupo trifluorometilpiridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo N-metilaminofenilo, un grupo N-etilaminofenilo, un grupo N,N-dimetilaminofenilo, un grupo N,N-dietilaminofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo etilnaftilo, un grupo propilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo etoxinaftilo, un grupo propiloxinaftilo, un grupo hidroxinaftilo, un grupo aminonaftilo, un grupo N-metilaminonaftilo, un grupo N-etilaminonaftilo, un grupo N,N-dimetilaminonaftilo, un grupo N,N-dietilaminonaftilo, un grupo cloronaftilo, un grupo fluoronaftilo, un grupo difluoronaftilo, un grupo trifluorometilnaftilo, un grupo bifenilo, un grupo metilbifenilo, un grupo etilbifenilo, un grupo metoxibifenilo y un grupo etoxibifenilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo.

El número de sustituyentes en el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico se puede ejemplificar, de manera preferente, por 0 a 3, y el número es, de manera más preferente, 0 ó 1. Uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente pueden existir de manera independiente, respectivamente, como el sustituyente o sustituyentes en el grupo de hidrocarburo alifático, el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico.

Tal como se ha descrito anteriormente, n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.

Los compuestos definidos en el punto <2> descrito anteriormente, que no están incluidos en los compuestos definidos en los puntos <3> o <4> descritos anteriormente, se ejemplifican específicamente. Es posible ejemplificar, de manera preferente, ácido N-(feniletilcarbonil)cisteico, ácido N-(fenilpropilcarbonil)cisteico, ácido N-(bencilcarbonil)cisteico, ácido N-(metilbencilcarbonil)cisteico, ácido N-(etilbencilcarbonil)cisteico, ácido N-(propilbencilcarbonil)cisteico, ácido N-(butilbencilcarbonil)cisteico, ácido N-(metoxibencilcarbonil)cisteico, ácido N-(etoxibencilcarbonil)cisteico, ácido N-(propiloxibencilcarbonil)cisteico, ácido N-(butiloxibencilcarbonil)cisteico, ácido N-(hidroxibencilcarbonil)cisteico, ácido N-(aminobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(clorobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(fluorobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(difluorobencilcarbonil)cisteico, ácido N-(trifluorometilbencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(feniletilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(fenilpropilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(bencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(metilbencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(etilbencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(propilbencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(butilbencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(metoxibencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(etoxibencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(propiloxibencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(butiloxibencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(hidroxibencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(aminobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(N'-metilaminobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(N'-etilaminobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dimetilaminobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dietilaminobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(clorobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(fluorobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(difluorobencilcarbonil)cisteico, éster etílico del ácido N-(trifluorometilbencilcarbonil)cisteico, ácido N-(feniletilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fenilpropilcarbonil)homocisteico, ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(metilbencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(etilbencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(propilbencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(butilbencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(metoxibencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(etoxibencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(propiloxibencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(butiloxibencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(hidroxibencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(aminobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N'-metilaminobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N'-etilaminobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(clorobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fluorobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(difluorobencilcarbonil)homocisteico, ácido N-(trifluorometilbencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(feniletilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(fenilpropilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(bencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metilbencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etilbencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propilbencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido

N-(butilbencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metoxibencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etoxibencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propiloxibencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butiloxibencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(hidroxibencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(aminobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-metilaminobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-etilaminobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dimetilaminobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dietilaminobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(clorobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(fluorobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(difluorobencilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(trifluorometilbencilcarbonil)homocisteico, estereoisómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Los compuestos descritos anteriormente tienen un efecto excelente de prevención o de mejora de la pigmentación de la piel. Además, los compuestos presentan una solubilidad excelente en disolventes hidrófilos o lipófilos, y es fácil producir la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similar. Además, los compuestos son excelentes en la retención de la piel y la estabilidad en la preparación, y los compuestos muestran un efecto excelente para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel.

El compuesto definido en el punto <3> descrito anteriormente se describe a continuación. En la fórmula, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; R₂ representa un átomo de hidrógeno; R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono; n representa un número entero entre 1 ó 2; y m representa 0.

R₁ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

R₃ descrito anteriormente representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono. Con respecto al sustituyente, es posible ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (de manera preferente, que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo hidroxilo y un grupo amino.

Con respecto al grupo representado por R₃, los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un grupo piridilo, un grupo metilpiridilo, un grupo etilpiridilo, un grupo propilpiridilo, un grupo metoxipiridilo, un grupo etoxipiridilo, un grupo propiloxipiridilo, un grupo hidroxipiridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo N-metilaminopiridilo, un grupo N-etilaminopiridilo, un grupo N,N,-dimetileminopiridilo, un grupo N,N,-dietilaminopiridilo, un grupo cloropiridilo, un grupo fluoropiridilo, un grupo difluoropiridilo, un grupo trifluorometilpiridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo N-metilaminofenilo, un grupo N-etilaminofenilo, un grupo N,N,-dimetilaminofenilo, un grupo N,N,-dietilaminofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo etilnaftilo, un grupo propilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo propiloxinaftilo, un grupo hidroxinaftilo, un grupo aminonaftilo, un grupo N-metilaminonaftilo, un grupo N-etilaminonaftilo, un grupo N,N,-dimetilaminonaftilo, un grupo N,N,-dietilaminonaftilo, un grupo cloronaftilo, un grupo fluoronaftilo, un grupo difluoronaftilo, un grupo trifluorometilnaftilo, un grupo bifenilo, un grupo metilbifenilo, un grupo etilbifenilo, un grupo metoxibifenilo y un grupo etoxibifenilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo.

El número de sustituyentes en el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico se puede ejemplificar, de manera preferente, por 0 a 3, y el número es, de manera más preferente, 0 ó 1. Uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente pueden existir de manera independiente, respectivamente, como el sustituyente o sustituyentes en el grupo de hidrocarburo alifático, el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico.

Tal como se ha descrito anteriormente, n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa 0.

Los compuestos definidos en el punto <3> descrito anteriormente, que no están incluidos en los compuestos

definidos en el punto <4> descritos anteriormente, se ejemplifican específicamente. Es posible ejemplificar, de manera preferente, ácido N-(benzoi)homocisteico, ácido N-(p-toluoi)homocisteico (compuesto 6), ácido N-(etilbenzoi)homocisteico, ácido N-(propilbenzoi)homocisteico, ácido N-(butilbenzoi)homocisteico, ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico, ácido N-(etoxibenzoil)homocisteico, ácido N-(propiloxibenzoil)homocisteico, ácido N-(butiloxibenzoil)homocisteico, ácido N-(hidroxibenzoil)homocisteico, ácido N-(aminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N'-metilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N'-etilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobenzoil)homocisteico, ácido N-(clorobenzoil)homocisteico, ácido N-(fluorobenzoil)homocisteico, ácido N-(difluorobenzoil)homocisteico, ácido N-(trifluorometilbenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(benzoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(p-toluoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etilbenzoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propilbenzoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butilbenzoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metoxibenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etoxibenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propiloxibenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butiloxibenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(hidroxibenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(aminobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-metilaminobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-etilaminobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dietilaminobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(clorobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(fluorobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(difluorobenzoil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(trifluorometilbenzoil)homocisteico, ácido N-(naftoi)homocisteico, ácido N-(metilnaftoi)homocisteico, ácido N-(etilnaftoi)homocisteico, ácido N-(propilnaftoi)homocisteico, ácido N-(butilnaftoi)homocisteico, ácido N-(metoxinaftoi)homocisteico, ácido N-(etoxinaftoi)homocisteico, ácido N-(propiloxinaftoi)homocisteico, ácido N-(butiloxinaftoi)homocisteico, ácido N-(hidroxinaftoi)homocisteico, ácido N-(aminonaftoi)homocisteico, ácido N-(N'-metilaminonaftoi)homocisteico, ácido N-(N'-etilaminonaftoi)homocisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminonaftoi)homocisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminonaftoi)homocisteico, ácido N-(cloronaftoi)homocisteico, ácido N-(fluoronaftoi)homocisteico, ácido N-(difluoronaftoi)homocisteico, ácido N-(trifluorometilnaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(naftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metilnaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etilnaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propilnaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butilnaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metoxinaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etoxinaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propiloxinaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butiloxinaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(hidroxinaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(aminonaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-metilaminonaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-etilaminonaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dimetilaminonaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dietilaminonaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(cloronaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(fluoronaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(difluoronaftoi)homocisteico, éster etílico del ácido N-(trifluorometilnaftoi)homocisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(propilbifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(butilbifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(metoxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(etoxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(propiloxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(butiloxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(hidroxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(aminobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N'-metilaminobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N'-etilaminobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(clorobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(fluorobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(difluorobifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(trifluorometilbifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(bifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metilbifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(etilbifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propilbifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butilbifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(metoxibifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(etoxibifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(propiloxibifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(butiloxibifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(hidroxibifenilcarbonil)homocisteico, ácido N-(aminobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-metilaminobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N'-etilaminobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dimetilaminobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(N',N'-dietilaminobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(clorobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(fluorobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(difluorobifenilcarbonil)homocisteico, éster etílico del ácido N-(trifluorometilbifenilcarbonil)homocisteico, estereoisómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada ácido N-(o-toluoi)homocisteico, ácido N-(m-toluoi)homocisteico, ácido N-(p-toluoi)homocisteico (compuesto 6), estereoisómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Los compuestos descritos anteriormente tienen un efecto excelente de prevención o de mejora de la pigmentación de la piel. Además, los compuestos presentan una solubilidad excelente en disolventes hidrófilos o lipófilos, y es fácil producir la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similar. Además, los compuestos son excelentes en la retención de la piel y la estabilidad en la preparación, y los compuestos muestran un efecto excelente para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel.

El compuesto definido en el punto <4> descrito anteriormente se describe a continuación. En la fórmula, R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de

carbono; R₂ representa un átomo de hidrógeno; R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono; n representa 1; y m representa 0.

5 El R₁ descrito anteriormente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo.

10 El R₃ descrito anteriormente representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono. Con respecto al sustituyente, es posible ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene una cadena o cadenas de alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de manera más preferente, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alquilo halogenado (de manera preferente, que tiene una cadena de alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo hidroxilo y un grupo amino.

Con respecto al grupo representado por R₃, los ejemplos específicos se pueden ejemplificar, de manera preferente, por ejemplo, por un grupo piridilo, un grupo metilpiridilo, un grupo etilpiridilo, un grupo propilpiridilo, un grupo metoxipiridilo, un grupo etoxipiridilo, un grupo propiloxipiridilo, un grupo hidroxipiridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo N-metilaminopiridilo, un grupo N-etilaminopiridilo, un grupo N,N-dimetilaminopiridilo, un grupo N,N-dietilaminopiridilo, un grupo cloropiridilo, un grupo fluoropiridilo, un grupo difluoropiridilo, un grupo trifluorometilpiridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo propilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo propiloxifenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo N-metilaminofenilo, un grupo N-etilaminofenilo, un grupo N,N-dimetilaminofenilo, un grupo N,N-dietilaminofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo, un grupo metilnaftilo, un grupo etilnaftilo, un grupo propilnaftilo, un grupo metoxinaftilo, un grupo etoxinaftilo, un grupo propiloxinaftilo, un grupo hidroxinaftilo, un grupo aminonaftilo, un grupo N-metilaminonaftilo, un grupo N-etilaminonaftilo, un grupo N,N-dimetilaminonaftilo, un grupo N,N-dietilaminonaftilo, un grupo cloronaftilo, un grupo fluoronaftilo, un grupo difluoronaftilo, un grupo trifluorometilnaftilo, un grupo bifenilo, un grupo metilbifenilo, un grupo etilbifenilo, un grupo metoxibifenilo y un grupo etoxibifenilo. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo metilfenilo, un grupo etilfenilo, un grupo metoxifenilo, un grupo etoxifenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo trifluorometilfenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo.

El número de sustituyentes en el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico se puede ejemplificar, de manera preferente, por 0 a 3, y el número es, de manera más preferente, 0 ó 1. Uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente pueden existir de manera independiente, respectivamente, como el sustituyente o sustituyentes en el grupo de hidrocarburo alifático, el grupo aromático, el grupo aromático policíclico condensado o el grupo heterocíclico.

45 Tal como se ha descrito anteriormente, n representa 1 y m representa 0.

Se ejemplifican ejemplos específicos con respecto a los compuestos definidos en el punto <4> descrito anteriormente. Es posible ejemplificar, de manera preferente, ácido N-(piridilcarbonil)cisteico, ácido N-(metilpiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(etilpiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(propilpiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(metoxipiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(etoxipiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(propiloxipiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(hidroxipiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(aminopiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminopiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminopiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminopiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminopiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(cloropiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(fluoropiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(trifluorometilpiridilcarbonil)cisteico, ácido N-(benzoil)cisteico, ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1), ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2), ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3), ácido N-(etilbenzoil)cisteico, ácido N-(propilbenzoil)cisteico, ácido N-(butilbenzoil)cisteico, ácido N-(o-metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(m-metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4), ácido N-(etoxibenzoil)cisteico, ácido N-(propiloxibenzoil)cisteico, ácido N-(butiloxibenzoil)cisteico, ácido N-(hidroxibenzoil)cisteico, ácido N-(aminobenzoil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobenzoil)cisteico, ácido N-(clorobenzoil)cisteico, ácido N-(fluorobenzoil)cisteico, ácido N-(difluorobenzoil)cisteico, ácido N-(trifluorometilbenzoil)cisteico, ácido N-(naftoil)cisteico, ácido N-(metilnaftoil)cisteico, ácido N-(etilnaftoil)cisteico, ácido N-(propilnaftoil)cisteico, ácido N-(butilnaftoil)cisteico, ácido N-(metoxinaftoil)cisteico, ácido N-(etoxinaftoil)cisteico, ácido N-(propiloxinaftoil)cisteico, ácido N-(butiloxinaftoil)cisteico, ácido N-(hidroxinaftoil)cisteico, ácido N-(aminonaftoil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminonaftoil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminonaftoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminonaftoil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminonaftoil)cisteico, ácido N-(cloronaftoil)cisteico, ácido N-(fluoronaftoil)cisteico, ácido

N-(difluoronaftoil)cisteico, ácido N-(trifluorometilnaftoil)cisteico, ácido N-(bifenilcarbonil)cisteico (compuesto 5), ácido N-(metilbifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(etilbifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(propilbifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(butilbifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(metoxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(etoxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(propiloxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(butiloxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(hidroxibifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(aminobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-metilaminobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(N'-etilaminobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dimetilaminobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(N',N'-dietilaminobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(clorobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(fluorobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(difluorobifenilcarbonil)cisteico, ácido N-(trifluorometilbifenilcarbonil)cisteico, estereoisómeros de los mismos y/o sales farmacológicamente aceptables de los mismos. De manera más preferente, es posible ejemplificar de manera adecuada ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1), ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2), ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3), ácido N-(o-metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(m-metoxibenzoil)cisteico, ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4), ácido N-(2-fenilbenzoil)cisteico, ácido N-(3-fenilbenzoil)cisteico y ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5).

Los compuestos descritos anteriormente tienen un efecto excelente de prevención o de mejora de la pigmentación de la piel. Además, los compuestos presentan una solubilidad excelente en disolventes hidrófilos o lipófilos, y es fácil producir la preparación farmacéutica, tal como la preparación externa para la piel o similar. Además, los compuestos son excelentes en la retención de la piel y la estabilidad en la preparación, y los compuestos muestran un efecto excelente para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel.

Con respecto a los compuestos descritos anteriormente, es posible utilizar estereoisómeros de los mismos. El estereoisómero es, por ejemplo, un isómero óptico. Además, como para cada uno del compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente y los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, existen isómeros ópticos de D-isómero y L-isómero, además de un compuesto racémico (DL-isómeros). Cualquiera de los estereoisómeros muestra un efecto excelente para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel. Sin embargo, es posible ejemplificar, de manera preferente, un L-isómero en vista, por ejemplo, de la seguridad para el organismo y la estabilidad en la preparación farmacéutica.

El compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos también se pueden preparar partiendo de ácido cisteico, ácido homocisteico y/o sus derivados disponibles en el mercado mediante reacciones de desprotección, acoplamiento y protección según el siguiente procedimiento de producción descrito en la presente memoria o el procedimiento ordinario descrito en "Fundamental and Experiments for Peptide synthesis" (MARUZEN) y otros.

Los compuestos descritos anteriormente también se pueden utilizar, ya que son como el agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel. Además, también se pueden utilizar como sales después de su conversión en forma de sal mediante su tratamiento junto con el ácido o base farmacológicamente aceptable. Es posible ejemplificar, de manera preferente, 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, para-toluenosulfonato 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 básicos, que incluyen, por ejemplo, sal de lisina y sal de ácido alginico.

El compuesto representado por la fórmula general (1), los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que se obtienen, de este modo, tal como se ha descrito anteriormente, tienen un excelente efecto profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel. Por lo tanto, son útiles como principios activos de la preparación externa para la piel. Con respecto a la acción farmacológica del principio activo descrito anteriormente, se estima que su actividad profiláctica o de mejora es causada por la supresión de la producción de melanina a través de la actividad supresora de activación de melanocitos, por ejemplo, la actividad inhibidora de la actividad de tirosinasa, tal como la actividad inhibidora de la enzima tirosinasa, la actividad supresora de la expresión del gen de tirosinasa, la actividad supresora de la expresión de la proteína tirosinasa y la actividad de degradación de la proteína relacionada con tirosinasa.

Tal como se muestra en los ejemplos de prueba descritos a continuación, se ha confirmado que los compuestos representados por la fórmula general (1) descritos anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4> descritos anteriormente, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos tienen un efecto excelente de suprimir la activación de los melanocitos en un sistema de evaluación *in vitro*. Se considera que el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4> descritos anteriormente, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos muestran el efecto confirmado de suprimir la pigmentación en un sistema de evaluación *in vivo* mediante la supresión de la producción de melanina en base, por ejemplo, a la acción de suprimir la activación de los melanocitos, tal como se ha descrito anteriormente. Es decir, el compuesto

representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4> descritos anteriormente, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos son útiles como principio activo del agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel.

Cualquier compuesto, que proporcione cualquier efecto distinto del efecto profiláctico o de mejora de la pigmentación de la piel, también existe en el compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Cualquier preparación externa para la piel, que contenga el compuesto a efectos de expresar el efecto, tal como se ha descrito anteriormente, también pertenece al alcance técnico de la presente invención, ya que se utiliza el efecto de la presente invención, a condición de que esté dirigido principalmente a proporcionar el efecto profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel como el efecto del compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Se da a conocer la preparación externa para la piel de la presente invención para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel. El propósito "para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel" incluye también el propósito de tener cualquier objetivo principal destinado a conseguirse mediante la prevención o la mejora de la pigmentación de la piel, por ejemplo, el propósito, por ejemplo, de "blanquear la piel" y "mejorar las manchas de pigmentación".

<Preparación externa para la piel de la presente invención>

La preparación externa para la piel de la presente invención se caracteriza por que la preparación externa para la piel contiene el agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel que comprende uno cualquiera del compuesto representado por la fórmula general (1) descrito anteriormente, los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

A efectos de expresar eficazmente el efecto profiláctico o de mejora para la pigmentación de la piel del compuesto representado por la fórmula general (1), los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros de los mismos y/o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, es preferente que contenga una o más de las especies seleccionadas entre el compuesto representado por la fórmula general (1), los compuestos definidos en los puntos <2> a <4>, los estereoisómeros 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, de manera más preferente, del 0,001% en masa al 10% en masa y, de manera mucho más preferente, del 0,005 al 5% en masa con respecto a la cantidad total de la preparación externa para la piel. Si el contenido con respecto a la cantidad total de la preparación externa para la piel es inferior al 0,0001% en masa, disminuye la acción profiláctica o de mejora de la pigmentación de la piel. Por otro lado, incluso si se utiliza una cantidad superior al 20% en masa, el efecto alcanza valores estables. Por lo tanto, es preferente adoptar el contenido descrito anteriormente con respecto a la cantidad total de la preparación externa para la piel.

La preparación externa para la piel de la presente invención, es posible que contenga cualquier componente arbitrario utilizado, en general, para la preparación cosmética, aparte de los componentes esenciales descritos anteriormente. Con respecto al componente arbitrario descrito anteriormente, es posible que contenga, por ejemplo, hidrocarburos, que incluyen, por ejemplo, escualano, vaselina y cera microcristalina; ésteres, que incluyen, por ejemplo, aceite de jojoba, cera de carnauba y oleato de octildodecilo; triglicéridos, que incluyen, por ejemplo, aceite de oliva, sebo de buey 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 polioxietilenaquilsulfato 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 ácido graso de sorbitán, monoglicérido de ácido graso, aductos de polioxietileno de los mismos, polioxietileno alquil éter y éster de ácido graso polioxietileno; alcoholes polihídricos, que incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, glicerol y 1,3-butanodiol; agentes espesantes/gelificantes; antioxidantes; agentes de absorción ultravioleta; materiales colorantes; antisépticos; y polvos. La preparación externa para la piel de la presente invención se puede producir sin ninguna dificultad mediante el tratamiento de los componentes descritos anteriormente según el procedimiento ordinario, además del agente profiláctico o de mejora de la pigmentación de la piel de la presente invención.

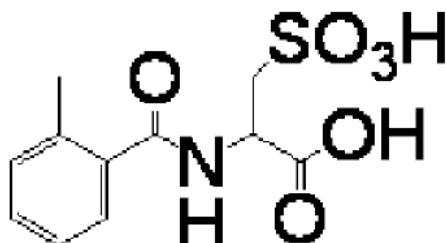
La preparación externa para la piel de la presente invención se puede producir mediante el tratamiento de los componentes esenciales y los componentes arbitrarios descritos anteriormente según el procedimiento ordinario, y el procesamiento de los componentes, por ejemplo, en una loción, una loción lechosa, una esencia, una crema, una preparación cosmética envasada o una preparación de lavado. Se puede adoptar cualquier forma de preparación externa para la piel, a condición de que pueda ser aplicada a la piel. Dado que el principio activo penetra en la piel para expresar el efecto, es más preferente utilizar la forma de la preparación externa que es conformable a la piel, tales como la loción, la loción lechosa, la crema, la esencia y otros.

La presente invención se explicará en más detalle a continuación, tal como se ejemplifica mediante ejemplos. Sin embargo, no hace falta decir que la presente invención no se limita a sólo los ejemplos descritos a continuación.

EJEMPLOS

5

<Ejemplo de producción 1: Síntesis del L-isómero del compuesto 1>

10

Ácido N-(o-toluoil)-L-cisteico (L-isómero del compuesto 1)

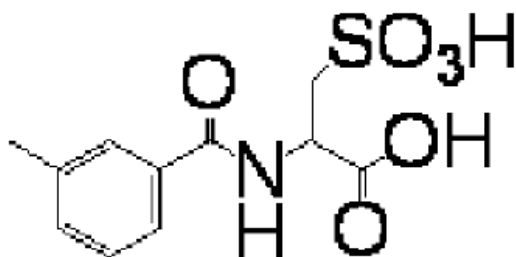
En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 3 (g) (17,7 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 18 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 18 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron 4,40 (g) (31,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se añadieron sucesivamente 3,28 (g) de cloruro de o-toluoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. El filtrado se concentró y se añadió agua (20 ml) al mismo. Los cristales precipitados se obtuvieron mediante filtración y los cristales se sometieron al lavado con acetona. Los cristales filtrados se secaron a 60°C para obtener 0,78 (g) (2,72 mmol) del compuesto 1 que tenía la estructura descrita anteriormente.

Los valores característicos son los siguientes.

¹H-RMN (D₂O): δ 2,31 (3H, s), 3,42 (2H, m), 4,86 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,35 (2H, m).

FAB-EM (modo de ion negativo): M/z = 286 ([M-H]⁻).

<Ejemplo de producción 2: Síntesis del L-isómero del compuesto 2>



30

Ácido N-(m-toluoil)-L-cisteico (L-isómero del compuesto 2)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 3 (g) (17,7 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 18 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 18 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron sucesivamente 4,40 (g) (31,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,19 (g) de cloruro de m-toluoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. La reacción se realizó durante 1 hora en el baño de hielo y, a continuación, se añadieron 1,09 (g) de cloruro de m-toluoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. El filtrado se concentró y se añadió agua (18 ml) al mismo. Después de llevar a cabo el envejecimiento a 4°C, los cristales precipitados se separaron mediante filtración. Los cristales obtenidos se sometieron al lavado con acetona, seguido de filtración. Los cristales filtrados se secaron a 60°C para obtener 1,65 (g) (5,74 mmol) del compuesto 2 que tenía la

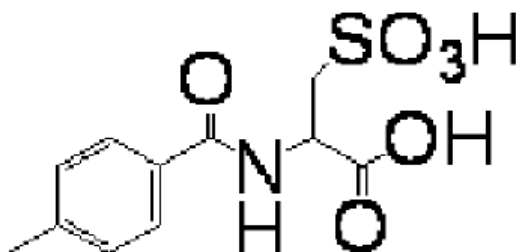
45

estructura descrita anteriormente. Los valores característicos son los siguientes.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 2,36 (3H, s), 2,94 (2H, m), 4,41 (1H, m), 7,36 (2H, d), 7,58 (2H, t), 8,84 (1H, d), 12,5 (1H, bs).
 FAB-EM (modo de ion negativo): $M/z = 286$ ($[\text{M-H}]^-$).

5

<Ejemplo de producción 3: Síntesis de L-isómero del compuesto 3>



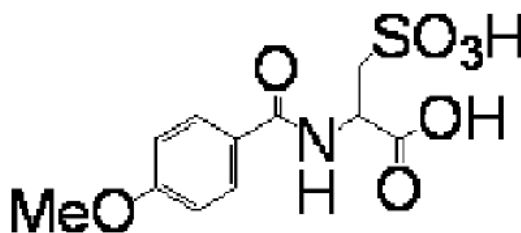
10 Ácido N-(p-toluoil)-L-cisteico ácido (L-isómero del compuesto 3)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 5 (g) (26,7 mmol) de ácido L-cisteico monohidratado (Sigma-Aldrich Co.), 20 (ml) de 1,4-dioxano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 10 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron sucesivamente gota a gota 10,7 (ml) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 (N) y 3,36 (ml) de cloruro de p-toluoil (Sigma-Aldrich Corporation), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. Después de la finalización de la adición gota a gota, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el 1,4-dioxano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. La solución acuosa obtenida se secó mediante liofilización y la sustancia objetivo se extrajo con metanol. El metanol se evaporó a presión reducida y, a continuación, se llevó a cabo la cristalización, seguido de filtración. Los cristales filtrados se secaron para obtener 5,79 (g) (20,2 mmol) del compuesto 3 que tenía la estructura descrita anteriormente. Los valores característicos son los siguientes.

15 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O): δ 2,32 (3H, s), 3,46 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,25 (2H, d), 7,64 (2H, d).
 20 FAB-EM (modo de ion negativo): $M/z = 286$ ($[\text{M-H}]^-$), 308 ($[\text{M}+\text{Na-H}]^-$).

25

<Ejemplo de producción 4: Síntesis del L-isómero del compuesto 4>



30

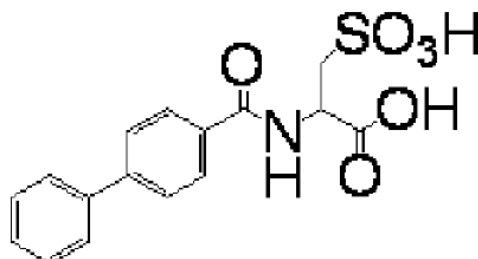
Ácido N-(p-metoxibenzoil)-L-cisteico (L-isómero del compuesto 4)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (11,8 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 12 (ml) de tetrahydrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron sucesivamente 2,94 (g) (21,3 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 1,61 (g) de cloruro de 4-metoxibenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. La reacción se realizó durante 1 hora en el baño de hielo y, a continuación, se añadieron de nuevo 0,81 (g) de cloruro de 4-metoxibenzoilo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el tetrahydrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua. El filtrado se concentró y se filtraron los cristales reprecipitados. Los cristales obtenidos se combinaron, seguido del lavado con acetona. Los cristales se filtraron y, a continuación, los cristales filtrados se secaron a 60°C para obtener 2,47 g (8,14 mmol) del compuesto 4

45

que tenía la estructura descrita anteriormente. Los valores característicos son los siguientes.
 $^1\text{H-RMN}$ (D_2O): δ 3,45 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,85 (1H, m), 7,00 (2H, d), 7,72 (2H, d).
 FAB-EM (modo de ion negativo): $M/z = 302$ ($[\text{M-H}]^-$).

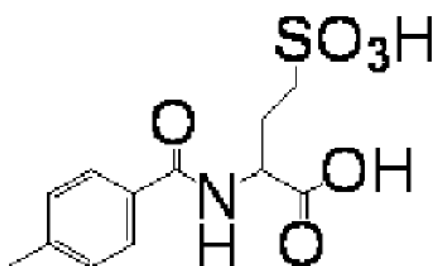
5 <Ejemplo de producción 5: Síntesis del L-isómero del compuesto 5>



10 Ácido (N-bifenilcarbonil)-L-cisteico (L-isómero del compuesto 5)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (11,8 mmol) de ácido L-cisteico (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 12 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron sucesivamente 2,94 (g), (21,3 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 2,05 (g) de cloruro de 4-fenilbenzoílo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. La reacción se realizó durante 1,5 horas en el baño de hielo y, a continuación, se añadieron de nuevo 1,02 (g) de cloruro de 4-fenilbenzoílo (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua. Los cristales obtenidos se sometieron a lavado con acetona, seguido de filtración. Los cristales filtrados se secaron a 60°C para obtener 2,37 g (6,78 mmol) del compuesto 5 que tenía la estructura descrita anteriormente. Los valores característicos son los siguientes.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 2,96 (2H, m), 4,54 (1H, c), 7,42 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,74 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,90 (2H, d), 8,94 (1H, d).
 FAB-EM (modo de ion negativo): $M/z = 348$ ($[\text{M-H}]^-$).

<Ejemplo de producción 6: Síntesis del compuesto 6>



30 Ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6)

En un matraz de recuperación que tenía un volumen de 100 (ml) se colocaron 2 (g) (10,9 mmol) de ácido DL-homocisteico (Sigma-Aldrich Co.), 12 (ml) de tetrahidrofurano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 12 (ml) de agua, y el matraz se enfrió, a continuación, en un baño de hielo. Después de enfriar suficientemente, se añadieron 2,71 (g) (19,6 mmol) de carbonato de potasio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se añadieron sucesivamente 1,49 (g) de cloruro de p-toluoil (Sigma-Aldrich Corporation), de manera que no se elevó la temperatura de la mezcla de reacción. La reacción se realizó durante 1 hora en el baño de hielo y, a continuación, se añadieron de nuevo 0,76 (g) de cloruro de p-toluoil (Sigma-Aldrich Corporation). Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se confirmó mediante cromatografía en capa fina y, a continuación, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y, a continuación, se ajustó el pH con ácido clorhídrico para que no fuera superior a 2. La solución se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró, al cual se añadió metanol. Los cristales precipitados se separaron por filtración, seguido de lavado con agua. Los cristales se filtraron y los cristales filtrados se secaron a 60°C para

obtener 1,95 g (6,47 mmol) del compuesto 6 que tenía la estructura descrita anteriormente. Los valores característicos son los siguientes.

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

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

5 <Ejemplo de prueba 1: Prueba de inhibición de la activación de células inducida por UVB utilizando melanocito humano normal>

10 Se evaluó el efecto inhibitor de los compuestos sobre la activación de melanocitos por el factor de activación producido y liberado de queratinocitos humanos normales mediante radiación ultravioleta B (UVB) utilizando el índice de la proliferación celular de melanocitos humanos normales.

15 Se sembraron queratinocitos humanos normales (Kurabo Industries, Ltd.) mediante el medio Humedia-KG2 (Kurabo Industries, Ltd.) a una concentración de 10×10^4 células/pocillo en una placa de 24 pocillos. A continuación, las células se cultivaron durante 24 horas.

20 El compuesto se disolvió a una concentración de 100 mM en DMSO, que estaba diluido 1.000 veces con medio Humedia-KG2 y se utilizó como una solución de muestra. Con respecto al grupo de control positivo, se diluyó ácido tranexámico a una concentración de 100 mM en DMSO, que estaba diluido 1.000 veces con medio Humedia-KG2 como una solución de muestra de control positivo. Con respecto al grupo de control negativo, se diluyó DMSO 1.000 veces con medio Humedia-KG2 como una solución de muestra de control negativo. Las concentraciones de los compuestos se ajustaron, de manera que no inhibían la proliferación de las células.

25 El medio de queratinocitos humanos normales se intercambió por medio Humedia-KG2 (solución de muestra) que contenía el compuesto a una concentración predeterminada y las células se cultivaron durante 24 horas adicionales. Después de esto, el medio se intercambió con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y las células se irradiaron con radiación ultravioleta B (UVB) a 5 mJ/cm^2 mediante la utilización de una lámpara ultravioleta (FL20S-E-30/DMR, Toshiba Medical Supply Co., Ltd.) como fuente de luz. Después de la radiación ultravioleta, se intercambió PBS por la solución de muestra. Las células se cultivaron durante 24 horas adicionales y, a continuación, se recogió el medio acondicionado. Se sembraron células de melanocitos humanos normales a la concentración de 3×10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos mediante un medio de Medium 254 (Kurabo Industries, Ltd.). Las células se cultivaron durante 24 horas. Después de esto, el medio se intercambió por el medio acondicionado recogido de queratinocitos humanos normales y las células se cultivaron durante 24 horas adicionales. Después de 24 horas, el medio se intercambió por 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 se cultivó durante 3 horas.

40 Se midió la cantidad de formazán mediante las absorbancias a 570 nm y 690 nm del lisado de células lisadas con 2-propanol utilizando un lector de microplacas (Benchmark Plus, Bio-Rad) mediante la resta de la absorbancia a 690 nm de la absorbancia a 570 nm.

45 Se calculó el efecto inhibitor de cada uno de los compuestos sobre la proliferación de melanocitos como la proporción de producción de formazán (%) cuando la absorbancia del grupo de control negativo, al que se añadió DMSO y UVB irradiado, se definió como el 100%.

50 Puede evaluarse que una proporción de producción pequeña de formazán muestra que la proliferación de melanocitos es baja. Por lo tanto, una proporción de producción pequeña de formazán significa que el efecto inhibitor de los compuestos es fuerte frente a la activación de melanocitos por el factor de activación de melanocitos liberado de los queratinocitos.

Tabla 1

Compuesto	Ultravioleta B (UVB) (mJ/cm ²)	Proporción de proliferación de melanocitos	
		Promedio (%)	Desviación estándar (%)
DMSO	0	48,1	3,78
DMSO (control negativo)	5	100,0	7,08
Ácido tranexámico (control positivo)	5	80,9	8,76
L-isómero del compuesto 1	5	73,7	7,02
L-isómero del compuesto 2	5	77,0	5,72
L-isómero del compuesto 3	5	58,4	8,37
L-isómero del compuesto 4	5	65,6	6,45
L-isómero del compuesto 5	5	79,0	10,38
Compuesto 6	5	71,3	3,55

La proporción de la proliferación de melanocitos muestra la media \pm D.E. de 3 muestras.

La tabla 1 muestra que todos estos compuestos tienen un efecto inhibitor excelente, aunque el efecto inhibitor de los compuestos es diferente. Por lo tanto, reveló que todos los compuestos tienen un efecto inhibitor excelente de la activación de melanocitos causado por el factor de activación producido y liberado de queratinocitos humanos normales.

5 <Ejemplo de prueba 2: Prueba de supresión de la pigmentación inducida por rayos ultravioletas utilizando cobayas>

Se extrajo el pelo de la piel dorsal de cada una de ocho cobayas pigmentadas y se afeitaron utilizando un cortador de cabello eléctrico y una máquina de afeitar, y cada una de las zonas se cubrió con un paño negro que tenía un total de cuatro ventanas de irradiación (dos en la parte superior y la parte inferior y dos a la derecha y a la izquierda) con un tamaño de 2 x 2 cm y, a continuación, se irradiaron con rayos ultravioleta de 300 mJ/cm² utilizando una lámpara FL20S-E30 como fuente de luz. La operación se repitió en los días 1, 3, 5, y 8 después del inicio de la prueba para inducir la pigmentación en las cuatro zonas de prueba. El compuesto 3 se disolvió en etanol a una concentración de 0,5% (p/v) para preparar muestras para la aplicación. Además, como control, se utilizó etanol solo como muestra para la aplicación. En el primer día de la prueba después de la radiación ultravioleta, se inició la aplicación de las muestras. Las muestras respectivas se aplicaron en una cantidad de 30 µl una vez al día a las zonas de prueba predeterminadas y se continuó con la aplicación durante 6 semanas (hasta el día 42 de la prueba). Se midió el brillo de la piel (valor L*) de cada una de las zonas de prueba mediante un colorímetro (CR-200, Konica Minolta Holdings, Inc.) antes de la radiación ultravioleta en el día del inicio de la aplicación (día 1) y después de 6 semanas (en el día 43 de la prueba), y se calculó un valor ΔL* mediante la resta de un valor L* antes de la radiación ultravioleta del valor L* en el día 43 de la prueba. La tabla 2 muestra los resultados. A medida que el grado de la pigmentación se vuelve más intenso, el valor ΔL* disminuye. Por lo tanto, se puede evaluar que, a medida que el valor ΔL* aumenta (valor numérico elevado), la pigmentación resulta más inhibida. Los resultados revelaron que el compuesto 3 suprime claramente la pigmentación inducida por la radiación ultravioleta a la concentración del 0,5% cuando se aplica a la piel.

Tabla 2

Muestra de prueba	Concentración	Valor ΔL*
Grupo de control de disolvente	-	-10,07 ± 0,78
Compuesto 3	0,5%	-8,88 ± 0,54

El valor ΔL* indica el "promedio ± desviación estándar" de 8 animales

30 <Ejemplo 1: Ejemplo de producción 1 de la preparación externa para la piel de la presente invención>

Se preparó un producto cosmético (loción), que era la preparación externa para la piel de la presente invención, según una formulación mostrada en la tabla 3. Es decir, los componentes de la formulación se calentaron a 80°C, se agitaron, se disolvieron y se enfriaron mediante agitación para obtener la loción 1. De la misma manera, se preparó una loción del ejemplo comparativo 1 mediante la sustitución del "compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3)" por agua.

Tabla 3

Componente	% en peso
"Compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3)"	0,5
Aceite de ricino hidrogenado POE (60)	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	0,05
Metilparabeno	0,2
Agua	86,05
Total	100

40 <Ejemplo de prueba 3: Efecto inhibitor del producto cosmético (loción) sobre la pigmentación inducida por rayos ultravioleta en ser humano>

Se investigaron los efectos inhibidores sobre la pigmentación del compuesto 3 mediante la utilización de la loción 1 y la preparación cosmética del ejemplo comparativo 1. Se fijaron dos zonas, cada una con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm, en la cara medial de la parte superior del brazo de cada voluntario de un panel en el día inicial (día 1) de la prueba. Se midió el brillo de la piel (valor L*) de cada una de las zonas de prueba mediante un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.). Después de medir el brillo de la piel de las zonas en el día inicial de la prueba, las zonas se irradiaron con rayos ultravioleta al doble de la dosis mínima para eritema (2 MED). Desde el primer día después de la finalización de la radiación, se aplicaron 50 µl de cada muestra (loción 1 y ejemplo comparativo 1) a las zonas de prueba predeterminadas tres veces al día durante 14 días consecutivos. 24 horas después de la

finalización de la aplicación (en el día 15), se midió el brillo de la piel (valor L^*) de cada zona de prueba utilizando un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.) y se calculó un valor ΔL^* basándose en un valor L de la zona no tratada. La tabla 4 muestra los resultados. A medida que el grado de la pigmentación se vuelve más intenso, el valor ΔL^* disminuye. Por lo tanto, se puede evaluar que, a medida que el valor ΔL^* aumenta (valor numérico elevado), la pigmentación resulta más inhibida. El hecho sugiere que la loción 1, que es la preparación externa para la piel de la presente invención, tiene un efecto inhibidor de la pigmentación excelente. Se considera que estos es debido al efecto inhibidor sobre la producción de melanina del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3) descrito anteriormente.

10

Muestra de prueba	Valor ΔL^*
Loción 1	-3,25
Ejemplo comparativo 1	-4,02

<Ejemplo 2: Ejemplo de producción 2 de la preparación externa para la piel de la presente invención>

15

Se preparó una crema de agua en aceite según una formulación mostrada en la tabla 5. Específicamente, los componentes de A y B se calentaron hasta 80°C, respectivamente, y los componentes de B se añadieron gradualmente a los componentes de A, seguido de homogeneización de las partículas emulsionadas mediante un homogeneizador para obtener la crema 1. De la misma manera, se preparó una crema del ejemplo comparativo 2 mediante la sustitución del “compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3)” por agua, y se preparó una crema del ejemplo comparativo 3 mediante la sustitución del “compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3)” por arbutina.

20

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
B	
1,3-Butanodiol	5,0
Glicerina	20,0
“Compuesto representado por la formula general (1) de la presente invención (compuesto 3)”	0,5
Metilparabeno	0,2
Agua	26,6
Hidróxido de potasio	0,05
Metacrilato de poliglucosiloxietilo (peso molecular: aproximadamente 100.000)	0,1
Total	100

25

<Ejemplo de prueba 4: Efecto inhibidor del producto cosmético (crema) sobre la pigmentación inducida por rayos ultravioleta en ser humano>

30

Se examinaron los efectos inhibidores sobre la pigmentación de la crema 1 y de los productos cosméticos del ejemplo comparativo 2 y el ejemplo comparativo 3. Se fijaron cuatro zonas, cada una con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm, que se dividieron en una sección superior y una sección inferior, respectivamente, en la cara medial de la parte superior del brazo de cada uno de 10 voluntarios de un panel. Las zonas se irradiaron con rayos ultravioleta a una dosis mínima para eritema (1 MED) una vez al día durante 3 días consecutivos, es decir, 3 veces. Después de la tercera radiación ultravioleta, se aplicaron 50 μ l de cada muestra (crema 1, ejemplo comparativo 2 y ejemplo comparativo 3) a las zonas de prueba predeterminadas tres veces al día durante 28 días consecutivos. Una zona no fue tratada. Después de 24 horas después de la finalización de la aplicación (en el día 29), se midió el brillo de la piel (valor L^*) de cada zona de prueba utilizando un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.) y se calculó un valor ΔL^* basándose en un valor L de la zona no tratada. A medida que el grado de la pigmentación se vuelve más intenso, el valor ΔL^* disminuye. Por lo tanto, se puede evaluar que, a medida que el valor ΔL^* aumenta (valor numérico elevado), la pigmentación resulta más inhibida. La tabla 6 muestra los resultados. El hecho sugiere que la crema 1, que es la preparación externa para la piel de la presente invención, tiene un efecto inhibidor de la

35

pigmentación excelente. Se considera que estos es debido al efecto inhibidor sobre la producción de melanina del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención (compuesto 3) descrito anteriormente.

Muestra de prueba	Valor ΔL^*
Preparación cosmética (crema 1)	0,93
Ejemplo comparativo 1	0,12
Ejemplo comparativo 2	0,35

5

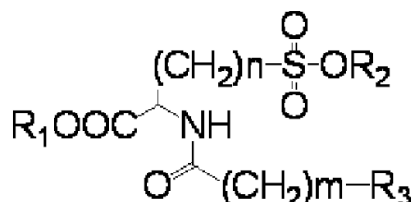
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención se puede aplicar a la preparación externa para la piel incluyendo, por ejemplo, la preparación cosmética para blanquear la piel.

10

REIVINDICACIONES

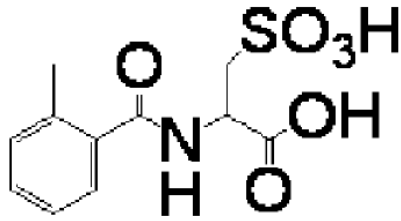
1. Utilización de un agente profiláctico o de mejora para prevenir o mejorar la pigmentación de la piel, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), un estereoisómero del mismo y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



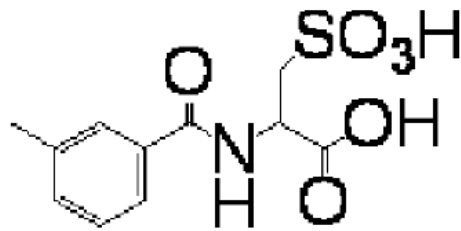
(1)

[en la que:

- 10 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 12 átomos de carbono;
- 15 R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.]
- 20 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que en la fórmula general (1);
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- 25 n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa un número entero de 0 a 3.
3. Utilización, según la reivindicación 1 ó 2, en la que en la fórmula general (1);
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- 30 n representa un número entero entre 1 ó 2, y m representa 0.
- 35 4. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que en la fórmula general (1);
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- 40 R₃ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo aromático policíclico condensado sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 15 átomos de carbono;
- n representa 1 y m representa 0.
- 45 5. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto representado por la fórmula general (1) es ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1), ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2), ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3), ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4), ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5), ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6), un estereoisómero de los mismos, y/o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

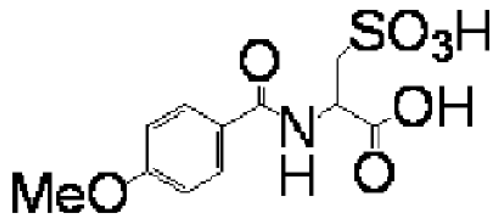


Ácido N-(o-toluoil)cisteico (compuesto 1);



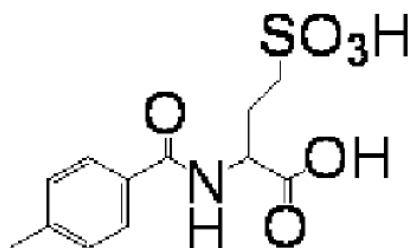
5

Ácido N-(m-toluoil)cisteico (compuesto 2);
Ácido N-(p-toluoil)cisteico (compuesto 3);



10

Ácido N-(p-metoxibenzoil)cisteico (compuesto 4);
Ácido N-(4-fenilbenzoil)cisteico (compuesto 5);



15

Ácido N-(p-toluoil)homocisteico (compuesto 6).

20 6. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente profiláctico o de mejora está contenido en una preparación externa para blanquear la piel.