



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년04월18일

(11) 등록번호 10-1728178

(24) 등록일자 2017년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 317/22 (2006.01) A01N 31/16 (2006.01)
C07C 323/20 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7023205

(22) 출원일자(국제) 2010년04월08일

심사청구일자 2015년04월01일

(85) 번역문제출일자 2011년10월04일

(65) 공개번호 10-2012-0005449

(43) 공개일자 2012년01월16일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/054619

(87) 국제공개번호 WO 2010/115945

국제공개일자 2010년10월14일

(30) 우선권주장

0952289 2009년04월08일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

JP05213857 A*

US02661376 A1*

WO1997007790 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

베에르화브르데르모-코스메띠끄

프랑스공화국블로뉴92100벨라스아벨강스45

(72) 발명자

프와그니, 스테팡

프랑스, 에프-31600 쏘방, 게맹 데 루게떼 84

(74) 대리인

한인열

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 레조르시놀 황화 유도체, 이의 제조방법 및 이의 화장품 용도

(57) 요약

본 발명은 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이며, 여기에서, X = S, SO 또는 SO₂ 및;

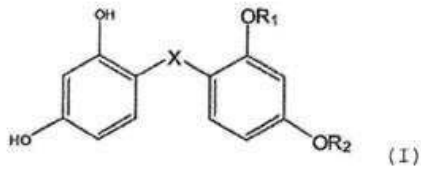
라디칼 R₁ 및 R₂의 하나는 수소원자 및 다른 라디칼: 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자(들)로 치환되는 C₁ 내지 C₁₈ 선형 또는 분지형 알킬; 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자(들)로 치환되는 C₂ 내지 C₁₈ 선형 또는 분지형 알케닐; 선택적으로 하나 이상의 C₁ 내지 C₆ 알콕시기(들)로 치환되는 아르알킬; 또는 COR₃ 또는 CONHR₃, 그러나 동시적이지는 않고, R₃은 다음 라디칼: 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자(들)로 치환되는 C₁ 내지 C₁₈ 선형 또는 분지형 알킬; 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자(들)로 치환되는 C₂ 내지 C₁₈ 선형 또는 분지형 알케닐; 선택적으로 하나 이상의 C₁ 내지 C₆ 알콕시기(들)로 치환되는 아르알킬; 선택적으로 하나 이상의 C₁ 내지 C₆ 알콕시기(들), 및/또는 OH기(들)로 치환되는 아르알케닐; 또는 선택적으로 하나 이상의 C₁ 내지 C₆ 알콕시기(들)로 치환되는 아릴 라디칼.

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 (I)의 화합물.



여기에서,

$X = S, SO$ 또는 SO_2 , 및;

라디칼 R_1 및 R_2 중 하나는 수소원자이고, 다른 하나는 다음에서 선택되는 라디칼:

- C_1 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알킬,
- 알릴기 또는 3,3 디메틸알릴기 또는 제라닐기 또는 파르네실기에서 선택되는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐, 또는
- 선택적으로 하나 이상의 메톡시기(들)로 치환되는 벤질기에서 선택되는 아르알킬, 또는
- COR_3 또는 $CONHR_3$, 여기서 R_3 은 다음에서 선택되는 라디칼:
 - > C_1 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알킬,
 - > C_{10} 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐,
 - > 벤질, 에틸페닐 또는 프로필페닐에서 선택되는 아르알킬,
 - > 선택적으로 하나 이상의 메톡시기(들)로 치환되는 아르알케닐, 또는
 - > 페닐.

청구항 2

제1항에 있어서, $X = S$ 인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, $X = S$ 이고 $R_2 = H$ 인 것을 특징을 하는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1 이,

- C_1 내지 C_8 선형 또는 분지형 알킬; 또는
- 알릴기 또는 3,3 디메틸알릴기 또는 제라닐기 또는 파르네실기에서 선택되는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐; 또는
- 벤질 인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₃이,

- C₇ 내지 C₁₅ 선형 또는 분지형 알킬; 또는
- C₁₀ 내지 C₁₈ 선형 또는 분지형 알케닐, 또는
- 벤질; 또는
- 2-(4-메톡시페닐)비닐 또는 2-(3,4-디메톡시페닐)비닐에서 선택되는 아르알케닐; 또는
- 페닐 인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음 화합물들에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물.

- 4-(4-히드록시-2-((2E,6E)-3,6,11-트리메틸도데카-2,6,10-트리엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(4-히드록시-2-(3-메틸부트-2-엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- (E)-4-(2-(3,7-디메틸옥타-2,6-디엔일옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-부톡시-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(4-부톡시-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(4-히드록시-2-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-히드록시-4-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-(벤질옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(4-(벤질옥시)-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(4-히드록시-2-(4-메톡시벤질옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-(헥사데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 도데카노에이트,
- 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타노에이트,
- 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 옥타노에이트,
- 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트,
- 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트,
- 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트,
- 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트,
- (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디에노에이트,
- (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트,
- (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴레이트,
- 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥틸카바메이트,
- 2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 도데카노에이트,
- (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디에노에이트,
- 4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐술피닐)벤젠-1,3-디올,
- 4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐술포닐)벤젠-1,3-디올,

2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 팔미테이트.

청구항 7

제1항에 있어서, 항균력을 가지는, 화합물.

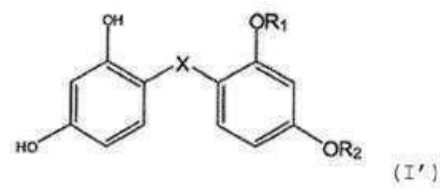
청구항 8

제7항에 있어서, 여드름 유발균에 대한 항균력을 가지는, 화합물.

청구항 9

화장품적으로 허용되는 부형제와 조합되는 활성 성분으로서 적어도 하나의 하기 일반식 (I')의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 화장품 조성물.

일반식 (I'):



여기서 라디칼 X, R₁ 및 R₂는 제1항에 의한 일반식 (I)에 대하여 주어진 것과 동일하며, 그러나 여기에서 R₁ 및 R₂는 또한 동시에 수소원자일 수 있다.

청구항 10

제9항에 있어서, 일반식 (I') 화합물의 함량은 조성물 총 중량에 대하여 0.01% 내지 10%인 것을 특징으로 하는, 화장품 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 피부 및/또는 체모 및/또는 모발 탈색을 위한, 최소한 하나의 일반식 (I') 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 화장품 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 피부 산화 방지를 위한, 최소한 하나의 일반식 (I') 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 화장품 조성물.

청구항 13

제1항에 의한 일반식 (I) 화합물 제조방법에 있어서, 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 또는 4,4'-술피닐비스-1,3-벤젠디올은 식 (II)의 할라이드와 반응되는 것을 특징으로 하는, 일반식 (I) 화합물 제조방법.



여기에서 Hal은 할로겐 원자이며, R₁은 수소원자를 제외하고는 제1항에서 주어진 바와 같다.

청구항 14

제13항에 있어서, X는 황 원자인 식 (I) 화합물이 과산화수소 수용액으로 산화되는 것을 특징으로 하는, X는 SO 또는 SO₂인, 일반식 (I) 화합물 제조방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 레조르시놀 황화물, 레조르시놀 술폭시화물, 레조르시놀 술폰의 새로운 유사체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 발명은 레조르시놀 황화물, 레조르시놀 술폭시화물, 레조르시놀 술폰의 새로운 유사체에 관한 것이다.

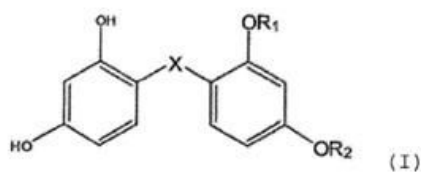
발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 일반식 (I)인 레조르시놀 황화물, 레조르시놀 술폭시화물, 레조르시놀 술폰의 새로운 유사체에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0004] 본 발명은 일반식 (I)인 레조르시놀 황화물, 레조르시놀 술폭시화물, 레조르시놀 술폰의 새로운 유사체에 관한 것이다:



[0005]

[0006] 여기에서,

[0007] $X = S, SO$ 또는 SO_2 , 및;

[0008] 라디칼 R_1 및 R_2 의 하나는 수소원자 및 다른 라디칼:

[0009] - 선택적으로 하나 이상의 할로겐 원자(들)로 치환되는 C_1 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알킬,

[0010] - 선택적으로 하나 이상의 할로겐 원자(들)로 치환되는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐, 특히 알릴기, 또는 3,3 디메틸알릴기, 또는 제라닐기 또는 파르네실기,

[0011] - 선택적으로 하나 이상의 C_1 내지 C_6 알콕시기(들)로 치환되는 아르알킬, 특히 벤질, 또는

[0012] - COR_3 또는 $CONHR_3$, 그러나 동시적이지는 않고, R_3 은 다음 라디칼:

- [0013] - 선택적으로 하나 이상의 할로겐 원자(들)로 치환되는 C_1 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알킬,
- [0014] - 선택적으로 하나 이상의 할로겐 원자(들)로 치환되는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐,
- [0015] - 선택적으로 하나 이상의 C_1 내지 C_6 알콕시기(들)로 치환되는 아르알킬, 특히 벤질,
- [0016] - 선택적으로 하나 이상의 C_1 내지 C_6 알콕시기(들), 및/또는 OH기(들)로 치환되는 아르알케닐, 또는
- [0017] - 선택적으로 하나 이상의 C_1 내지 C_6 알콕시기(들)로 치환되는 아릴 라디칼, 특히 페닐이다.
- [0018] 용어 ‘알킬’은 특정 개수의 탄소원자들로 이루어진 선형 또는 분지형 포화 지방족 탄화수소 사슬을 나타낸다.
- [0019] 용어 ‘알케닐’은 특정 개수의 탄소원자들로 이루어진 선형 또는 분지형 불포화 지방족 탄화수소 사슬을 나타내며, 예를들면 알릴기 또는 3,3 디메틸알릴기, 또는 제라닐기 또는 파르네실기이다.
- [0020] 용어 ‘알콕시’는 특정 개수의 탄소원자 및 산소원자로 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 나타내며, 예를들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기 또는 부톡시 기이다.
- [0021] 용어 ‘아릴’은 단일환 또는 이환 방향족 탄소고리를 나타내며, 예를들면 페닐 또는 나프틸이다.
- [0022] 용어 ‘아르알킬’은 알킬과 결합된 아릴을 나타내며, 예를들면 벤질, 에틸페닐, 프로필페닐이다.
- [0023] 용어 ‘아르알케닐’은 알케닐과 결합된 아릴을 나타낸다.
- [0024] 용어 ‘할로겐’은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0025] 용어 ‘올레오일’은 올레산에서 OH기가 떨어져서 유래된 일가 라디칼을 나타낸다.
- [0026] 용어 ‘리놀레오일’은 리놀레산에서 OH기가 떨어져서 유래된 일가 라디칼을 나타낸다.
- [0027] 용어 ‘알파-리놀렌오일’은 알파-리놀렌산에서 OH기가 떨어져서 유래된 일가 라디칼을 나타낸다.
- [0028] 용어 ‘감마-리놀렌오일’은 감마-리놀렌산에서 OH기가 떨어져서 유래된 일가 라디칼을 나타낸다.
- [0029] 용어 ‘쿠마르오일’은 4-히드록시신남오일을 나타낸다.
- [0030] 용어 ‘카페오일’은 3,4-디히드록시신남오일을 나타낸다.
- [0031] 용어 ‘페루오일’ 4-히드록시-3-메톡시신남오일을 나타낸다.
- [0032] 용어 ‘신나프오일’은 4-히드록시-3,5-디메톡시신남오일을 나타낸다.
- [0033] 본 발명에 속하는 일반식 (I) 화합물들 중에서, 특히 바람직한 화합물들은 일반식 (I) 화합물에서, $X = S$ 이다. 유사하게, 본 발명은 특히 $X = S$ 이고 $R_2 = H$ 인 일반식 (I) 화합물에 관한 것이다.
- [0034] 바람직하게는, 본 발명에 의한 화합물은 $X = S$, $R_2 = H$ 및 R_1 은 C_1 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알킬 또는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐 또는 COR_3 및 $CONHR_3$ 로 이루어진 군에서 선택되는 일반식 (I) 화합물이다.
- [0035] 본 발명에 일 실시예에 의하면, 일반식 (I) 화합물은 R_1 이,
- [0036] - C_1 내지 C_8 선형 또는 분지형 알킬, 특히 C_4 내지 C_8 ; 또는
- [0037] - 알릴기, 또는 3,3 디메틸알릴기, 또는 제라닐기 또는 파르네실기에서 선택되는 C_2 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐; 또는
- [0038] - 벤질이다.
- [0039] 본 발명에 있어서, 특히 바람직한 화합물들은 일반식 (I) 화합물에서, R_3 이,
- [0040] - C_7 내지 C_{15} 선형 또는 분지형 알킬, 특히 C_{11} 내지 C_{15} ; 또는
- [0041] - C_7 내지 C_{18} 선형 또는 분지형 알케닐, 또는

- [0042] - 벤질; 또는
- [0043] - 페닐 아크릴레이트 또는 (4-메톡시페닐)아크릴레이트 또는 (3,4-디메톡시페닐)아크릴레이트에서 선택되는 아르알케닐; 또는
- [0044] - 페닐이다.
- [0045] 본 발명의 특정 실시예에 의하면, 일반식 (I) 화합물에서, COR₃은,
- [0046] - 올레오일 또는 리놀레오일 또는 알파-리놀렌오일 또는 감마-리놀렌오일이다.
- [0047] 본 발명의 특정 실시예에 의하면, 일반식 (I) 화합물에서, COR₃은,
- [0048] - 쿠마르오일 또는 4-메톡시신남오일 또는 3,4-디메톡시신남오일 또는 카페오일 또는 페루오일 또는 신나프오일에서 선택되는 하나 이상의 C₁ 내지 C₆ 알콕시기(들) 또는 OH기(들)로 치환된 신남오일이다.
- [0049] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 일반식 (I) 화합물은 다음 화합물들에서 선택될 수 있다:
- [0050] 4-(4-히드록시-2-((2E,6E)-3,6,11-트리메틸도데카-2,6,10-트리엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0051] 4-(4-히드록시-2-(3-메틸부트-2-엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0052] (E)-4-(2-(3,7-디메틸옥타-2,6-디엔일옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0053] 4-(2-부톡시-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0054] 4-(4-부톡시-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0055] 4-(4-히드록시-2-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0056] 4-(2-히드록시-4-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0057] 4-(2-(벤질옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0058] 4-(4-(벤질옥시)-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0059] 4-(4-히드록시-2-(4-메톡시벤질옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0060] 4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0061] 4-(2-(헥사데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올,
- [0062] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 도데카노에이트,
- [0063] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 팔미테이트,
- [0064] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타노에이트,
- [0065] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 옥타노에이트,
- [0066] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트,
- [0067] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트,
- [0068] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트,
- [0069] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트,
- [0070] (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디에노에이트,
- [0071] (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트,
- [0072] (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴레이트,
- [0073] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥틸카바메이트,
- [0074] 2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 도데카노에이트,
- [0075] (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디에노에이트,

[0076]

4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐술피닐)벤젠-1,3-디올,

[0077]

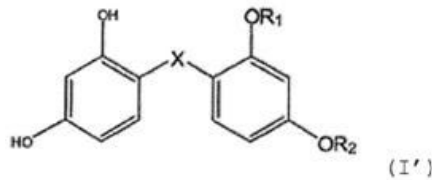
4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐술폴닐)벤젠- 1,3-디올.

[0078]

또한 본 발명은 일반식 (I') 화합물의 화장품 용도에 관한 것이고, 이는

[0079]

레조르시놀 황화물, 레조르시놀 술폰시화물, 레조르시놀 술폰의 일반식 (I)인 새로운 유사체를 포함하며, 특히 피부 탈색 및 피부 노화에 대한 화장품적 치료 방법 구현에서의 용도에 관한 것이다. 일반식 (I') 는:



[0080]

여기서 라디칼 X, R₁ 및 R₂는 일반식 (I)에 대하여 주어진 것과 동일하며, 그러나 여기에서 R₁ 및 R₂는 또한 동시에 수소원자일 수 있다.

[0082]

본 발명은 일반식 (I) 또는 일반식 (I') 화합물들의 항산화 활성 성분 또는 탈색 활성 성분으로서의 화장품 용도에 관한 것이다.

[0083]

또한 본 발명의 주제는 일반식 (I) 화합물들의 특히 항균 활성 성분으로서의 의학적 용도에 관한 것이다.

[0084]

또한 본 발명은 약학적 또는 화장품 조성물에 관한 것이며, 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물 및 이와 조합된 최소한 하나의 약학적 또는 화장품적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

[0085]

본 발명에서, '약학적 또는 화장품적으로 허용되는' 이란 약학적 또는 화장품 조성물 제조에 사용되고, 포괄적으로 안전하며, 독성이 없고 생물학적으로나 달리 바람직하며 치료적 또는 화장품 용도, 특히 국소 적용에 있어 허용되는 것을 의미한다.

[0086]

본 발명의 주제는 화장품 조성물에 관한 것이며, 일반식 (I) 또는 일반식 (I') 화합물들의 함량은 조성물 총 중량에 대하여 0.01% 내지 10%, 바람직하게는 0.1% 내지 5%인 것을 특징으로 한다.

[0087]

본 발명은 사람의 피부 및/또는 체모 및/또는 모발 표백 및/또는 미백 방법에 관한 것이며 최소한 하나의 일반식 (I) 또는 일반식 (I') 화합물을 함유한 화장품 조성물을 피부 및/또는 체모 및/또는 모발에 적용하는 단계를 포함한다.

[0088]

본 발명은 화장품적 피부 노화 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이며, 최소한 하나의 일반식 (I) 또는 일반식 (I') 화합물을 함유한 화장품 조성물을 피부에 적용하는 단계를 포함한다.

[0089]

또한 본 발명의 주제는 식 (I)의 새로운 화합물 합성 방법에 관한 것이다.

[0090]

본 발명의 다른 양태에 의하면, 또한 본 발명은 식 (I) 화합물 제조방법에 관한 것이며, 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 또는 4,4'-술피닐비스-1,3-벤젠디올은 식 (II) 할라이드와 반응되는 것을 특징으로 한다:



[0091]

여기에서 Hal은 할로젠 원자이며, R₁은 수소원자를 제외하고는 식 (I)에 대하여 전기된 바와 같다.

발명의 효과

[0093]

본 발명의 또 다른 측면에 의하면, 본 발명은 X는 SO 또는 SO₂인 식 (I)인 레조르시놀 유도체 제조방법에 관한 것이며, X는 황 원자인 식 (I) 화합물은 특히 과산화수소 수용액으로 산화된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094]

본 발명은 이하 단지 설명을 목적으로 기술된 실시예들에 의하여 더욱 용이하게 이해될 것이다.

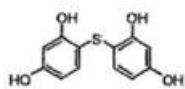
[0095]

I. 본 발명 화합물들의 합성

[0096] 1) 레조르시놀 황화물 유사체 합성

[0097] 실시예 1 (레조르시놀 황화물)

[0098] 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 6.19 (dd, 2H); 6.34 (d, 2H); 6.87 (d, 2H) ; 9.41 (wide s, 2H); 9.50 (wide s, 2H) .

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6) : δ 102.58; 107.52; 111.46; 133.90; 157.04; 158.37.

[0099] MS (ESI $^-$): 249.1 [M-H] $^-$

[0100] A) 에테르 합성: 레조르시놀 황화물 및 알킬 할라이드와의 커플링에 의한 에테르 합성.

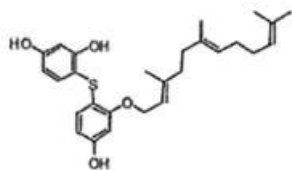
[0101] 무수 DMF (= 디메틸포름아미드) 20ml 및 질소 하에 있는 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 황화물, 3g, 12mmol, 4 당량) 및 탄산칼륨 (497mg, 3.5mmol, 1.2 당량)의 현탁액에, 856mg 파르네실 브로마이드 (3mmol, 1 당량)가 첨가되고 혼합물은 80°C에서 6시간 교반되었다. 반응 후 TLC (박층 크로마토그래피)가 수행되었다.

[0102] 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시키고 잔류물은 에틸 아세테이트/물 혼합물로 추출되었다. 유기상은 2회 물로 세척되고 NaCl 포화용액으로 세척되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 증발시켜 고체를 얻었다. 고체는 DCM (디클로로메탄)으로 세척되어 미-반응 출발물질 레조르시놀 황화물 2g이 회수되었다. 여과액 (DCM)을 증발시켜 헵탄/에틸 아세테이트 혼합물 (95/5 내지 50/50)로 실리카에서 또는 분획용 HPLC로 정제된 오일을 얻었다. 무색 형태로 수득된 생성물은 진공에서 밤샘 건조되었다. 수율 55%로 730mg을 얻었다.

[0103] 구조는 양성자 NMR, 탄소 NMR, HMBC, HMQC 및 NOESY 분석으로 결정되었다.

[0104] 실시예 2:

[0105] 4-(4-히드록시-2-((2E,6E)-3,6,11-트리메틸도데카-2,6,10-트리엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올,



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 8 : 1.58 (s, 3H); 1.60 (s, 3H) ; 1.66 (s, 3H) ; 1.73 (s, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 2.09 (m, 2H) ; 2.14 (m, 2H); 4.56 (d, j = 6.4 Hz, 2H) ; 5.01 (s, 1H, OH para S) ; 5.06 (s, 1H, OH para S) ; 5.07 (m, 1H) ; 5.11 (m, 1H) ; 5.51 (t, 1H) ; 6.29 (d, j = 8.5-2.4 Hz, 1H) ; 6.32 (d, j = 8.2-2.7 Hz, 1H) ; 6.38 (d, j = 2.4 Hz, 1H) ; 6.42 (d, j = 2.7 Hz, 1H) ; 7.08 (d, j = 8.5 Hz, 1H) ; 7.33 (s, 1H, OH ortho S) ; 7.38 (d, j = 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : 8 : 16.04; 16.75; 17.69; 25.70; 26.20; 26.70; 39.54; 15 39.66; 65.99; 100.68; 102.31; 108.18; 108.33; 110.79; 115.32; 118.49; 123.62; 124.34; 131.38; 133.99; 135.50; 137.54; 142.24; 156.88; 158.09; 158.48; 158.73.

MS (APCI) : 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

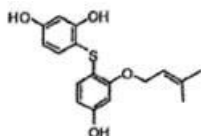
Rf (1/1; Heptane/EtOAc) : 0.75

[0106]

[0107] 실시예 3:

[0108] 4-(4-히드록시-2-(3-메틸부트-2-엔일옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0109] 1-브로모-3-메틸부트-2엔 (= 알킬 할라이드)로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 5 : 1.76 (s, 3H); 1.82 (s, 3H) ; 4.56 (d, 2H) ; 5.07 (m, 2H, 2xOH para S); 5.53 (t, 1H); 6.30 - 6.45 (m, 4H) ; 7.09 (d, 1H); 7.32 (s, 1H) ; 7.40 (d, 1H).

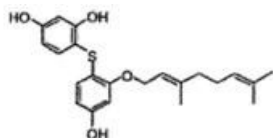
MS (APCI+) : 319.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0110]

[0111] 실시예 4:

[0112] (E)-4-(2-(3,7-디메틸옥타-2,6-디엔일옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0113] 제라닐 클로라이드로부터



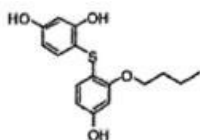
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 1.62 (s, 3H); 1.68 (s, 3H); 1.75 (s, 3H) ; 2.13 (m, 2H) ; 4.59 (d, 2H) ; 4.80 (s, 1H) ; 4.85 (s, 1H) ; 5.11 (s, 1H); 5.53 (t, 1H) ; 6.30 - 6.45 (m, 4H) ; 7.09 (d, 1H) ; 7.32 (s, 1H) ; 7.41 (d, 1H) .

[0114] MS (APCI+) : 386.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0115] 실시예 5:

[0116] 4-(2-부톡시-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0117] 1-브로모-부탄에서부터. 주 생성물 (590mg)



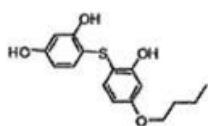
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 1.01 (t, 3H); 1.53 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 4.02 (t, 2H); 4.78 (wide s, 2H, 2 OH para S) ; 6.32 (m, 2H) ; 6.36 (s, 1H) ; 6.45 (s, 1H) ; 7.08 (d, 1H); 7.29 (s, 1H, OH ortho S); 7.40 (d, 1H) .

[0118] MS (APCI+) : 307.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0119] 실시예 6:

[0120] 4-(4-부톡시-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0121] 1-브로모-부탄에서부터. 부 생성물 (18mg)

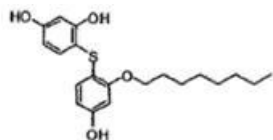


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 1.02 (t, 3H) ; 1.44 (m, 2H) ; 1.72 (m, 2H) ; 3.90 (t, 2H) ; 6.34 (d, 1H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.43 (s, 1H) ; 6.49 (s, 1H) ; 7.25 (m, 3H) .

[0122] MS (APCI+) : 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0123] 실시예 7:

[0124] 4-(4-히드록시-2-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 0.91 (t, 3H) ; 1.30 (m, 8H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.88 (m, 2H) ; 3.99 (t, 2H) ; 4.90 (wide s, 2H) ; 6.30 (d, 1H) ; 6.35 (d, 1H) ; 6.36 (s, 1H) ; 6.45 (s, 1H) ; 7.07 (d, 1H) ; 7.32 (wide s, 1H) ; 7.41 (d, 1H) .

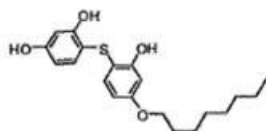
MS (APCI+) : 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0125]

[0126] 실시예 8:

[0127] 4-(2-히드록시-4-(옥틸옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0128] 1-브로모-옥탄에서부터. 부 생성물 (100mg)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 0.87 (t, 3H) ; 1.27 (m, 8H) ; 1.41 (m, 2H) ; 1.72 (m, 2H) ; 3.90 (t, 2H) ; 6.34 (d, 1H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.44 (s, 1H) ; 6.48 (s, 1H) ; 7.25 (m, 3H)

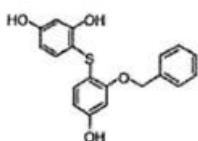
MS (APCI+) : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0129]

[0130] 실시예 9:

[0131] 4-(2-(벤질옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0132] 벤질 브로마이드로부터. 주 생성물 (600mg)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 4.80 (m wide, 2H) ; 5.14 (s, 2H) ; 6.34 (m, 2H) ; 6.44 (s, 2H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.08 (s, 1H) ; 7.34 - 7.41 (m, 6H) .

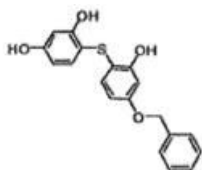
MS (APCI+) : 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0133]

[0134] 실시예 10:

[0135] 4-(4-(벤질옥시)-2-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0136] 벤질 브로마이드에서부터. 부 생성물 (28mg)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.00 (s, 2H) ; 6.34 - 6.57 (m, 4H) ; 7.28 - 7.39 (m, 7H) .

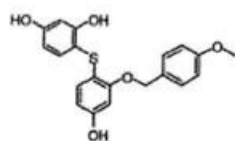
MS (APCI+) : 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0137]

[0138] 실시예 11:

[0139] 4-(4-히드록시-2-(4-메톡시벤질옥시)페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0140] 4-메톡시벤질 브로마이드에서부터. 주 생성물 (600mg)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.82 (s, 3H) ; 5.04 (s, 2H) ; 5.24 (m wide, 2H) ; 6.34 (m, 2H) ; 6.44 (m, 2H) ;

6.92 (d, 2H) ; 7.03 (d, 1H) ; 7.14 (wide s, 1H) ; 7.37 (m, 3H) .

MS (APCI+) : 371.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

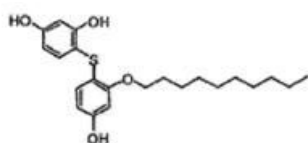
[0141]

[0142]

[0143] 실시예 12:

[0144] 4-(2-(데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0145] 실시예 2의 절차에 따라 그러나 레조르시놀 황화물 2 당류, 1-요오도데칸 1 당량, 실온에서 16 시간 진행되었다. 수율 83%로 백색 고체 형태의 생성물을 얻었다.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.91 (t, 3H) ; 1.25 (m, 12H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.88 (m, 2H) ; 3.99 (t, 2H) ; 4.90 (wide s, 2H) ; 6.30 (d, 1H) ; 6.35 (d, 1H) ; 6.36 (s, 1H) ; 6.45 (s, 1H) ; 7.07 (d, 1H) ; 7.32 (wide s, 1H) ; 7.41 (d, 1H) .

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) : δ 13.89; 22.04; 25.39; 28.56; 28.65; 28.70; 28.89; 28.94; 31.24; 67.76; 100.18; 102.66; 107.47; 107.62; 107.98; 113.65; 130.42; 135.21; 156.83; 157.34; 158.20; 158.81

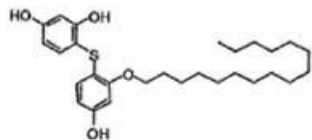
MS (APCI+) : 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0146]

[0147] 실시예 13:

[0148] 4-(2-(헥사데실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올

[0149] 1-요오도-헥사데칸으로부터 SP02-131와 동일한 합성. 수득 생성물은 수율 84%로 백색 고체 형태.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8 : 0.88 (t, 3H) ; 1.2 (m, 24H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.84 (m, 2H) ; 3.92 (t, 2H) ; 5.31 (wide s, 2H) ; 6.27 (dd, 1H) ; 6.33 (s, 1H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.45 (s, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.38 (wide s, 1H) ; 7.41 (d, 1H) .

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : 6: 14.11; 22.68; 25.95; 28.89; 29.35; 29.56; 29.61; 29.66; 29.70; 31.91; 69.22; 100.39; 102.29; 108.19; 108.54; 110.89; 115.01; 133.93; 137.49; 156.88; 158.19; 158.40; 158.44.

MS (ESI-) : 473.2 [M-H]

[0150]

[0151] B) 에스테르 합성

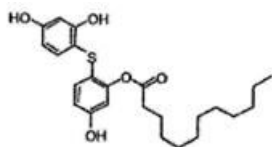
[0152] a) 경로 1: 레조르시놀 황화물로부터의 커플링

[0153] 무수 THF (테트라히드로푸란) 20ml 및 질소 하에 있는 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 황화물, 1g, 4mmol, 4 당량) 및 트리에틸아민 (177ul, 1.2mmol, 1.2 당량)의 용액에, 219mg 라우로일 클로라이드 (1mmol, 1 당량)가 적하되고 혼합물은 실온에서 1시간 교반되었다. 반응 후 TLC가 수행되었다.

[0154] 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시키고 잔류물은 에틸 아세테이트/물 혼합물로 추출되었다. 유기상은 2회 물로 세척되고 NaCl 포화용액으로 세척되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 증발시켜 고체를 얻었다. 고체는 DCM 로 세척되어 미-반응 출발물질 레조르시놀 황화물 510mg이 회수되었다. 여과액 (DCM)을 증발시켜 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (9/1)로 실리카에서 또는 분획용 HPLC (고성능 액체 크로마토그래피)로 정제된 오일을 얻었다. 무색 형태로 수득된 생성물은 진공에서 밤샘 건조되었다. 냉각하여 생성물은 고화되었다. 수율 60%로 백색 고체 형태로 260mg을 얻었다.

[0155] 실시예 14:

[0156] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 도데카노에이트



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 6 : 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H) ; 1.32 (m, 17H) ; 1.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H) ; 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H) ; 5.30 (s, 1H) ; 5.35 (s, 1H) ; 6.38 (dd, J = 8.4 and 2.6 Hz, 1H) ; 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H) ; 6.48 (dd, J = 8.5 and 2.7 Hz, 1H) ; 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ; 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 6.76 (s, 1H) ; 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : 8 : 14.12; 22.67; 24.83; 29.13; 29.22; 29.32; 29.44; 29.59; 31.89; 34.24; 103.01; 107.84; 108.72; 110.12; 114.67; 120.06; 130.45; 137.96; 148.93; 155.48; 158.48; 159.03; 172.98.

MS (APCI) : 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

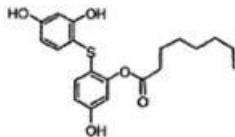
Rf (7/3; Heptane/EtOAc) : 0.58

[0157]

[0158] 실시예 15:

[0159] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타노에이트,

[0160] 옥탄오일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8 : 0.82 (t, 3H) ; 1.29 (m, 8H) ; 1.63 (m, 2H) ; 2.35 (t, 2H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.49 (s, 1H) ; 6.56 (s, 1H) ; 6.57 (d, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 7.39 (d, 20 1H).

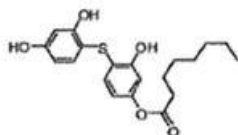
MS (APCI+) : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0161]

[0162] 실시예 16:

[0163] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 옥타노에이트

[0164] 옥탄오일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 5 : 0.88 (t, 3H) ; 1.33 (m, 8H) ; 1.72 (m, 2H) ; 2.3 (t, 2H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.41 (s, 1H) ; 6.58 (d, 1H) ; 6.71 (s, 1H) ; 7.31 (m, 2H). 5

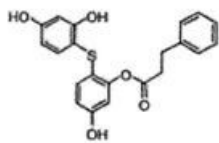
MS (APCI+) : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0165]

[0166] 실시예 17:

[0167] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트

[0168] 히드로-신남오일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 6 : 2.98 (t syst AB, 2H) ; 3.13 (t syst AB, 2H) ; 5.40 (wide s, 2H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.46 (s, 1H) ; 6.48 (s, 1H) ; 6.54 (d, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.22 - 7.38 (m, 6H).

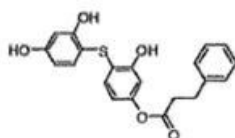
MS (APCI+) : 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0169]

[0170] 실시예 18:

[0171] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-페닐프로파노에이트

[0172] 히드로-신남오일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8 : 2.86 (t syst AB, 2H) ; 3.04 (t syst AB, 2H) ; 6.36 (d, 1H) ; 6.42 (s, 1H) ; 6.50 (d, 1H) ; 6.61 (s, 1H) ; 7.22 - 7.38 (m, 7H).

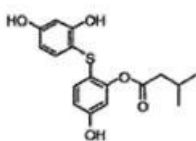
MS (APCI+) : 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0173]

[0174] 실시예 19:

[0175] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트

[0176] 이소발렐오일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 8 : 1.10 (d, 6H) ; 2.31 (m, 1H) ; 2.53 (d, 2H) ; 4.79 (wide s, 1H) ; 4.87 (wide s, 1H) ; 6.42 (d, 1H) ; 6.49 (s, 1H) ; 6.56 (s, 1H) ; 6.58 (d, 1H) ; 6.76 (s, 1H) ; 6.82 (d, 1H) ; 7.40 (d, 1H).

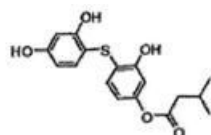
MS (APCI+) : 335.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0178]

[0179] 실시예 20:

[0180] 4-(2,4-디히드록시페닐티오)-3-히드록시페닐 3-메틸부타노에이트

[0181] 이소발렌올일 클로라이드로부터



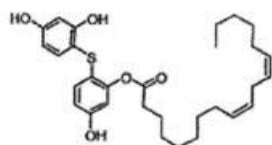
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5 : 1.03 (d, 6H) ; 2.22 (m, 1H); 2.40 (d, 2H) ; 4.75 (wide s, 2H) ; 6.38 (d, 1H) ; 6.46 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 7.30 (m, 3H).
MS (APCI+) : 335.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0182]

[0183] 실시예 21:

[0184] (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디엔오에이트

[0185] 리놀레올일 클로라이드로부터



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8 : 0.88 (t, 3H) ; 1.32 (m, 14H) ; 1.80 (m, 2H) ; 2.04 (m, 4H) ; 2.63 (t, 2H) ; 2.79 (t, 2H) ; 5.35 (m, 4H) ; 6.38 (d, 1H) ; 6.45 (s, 1H); 6.51 (m, 2H) ; 6.73 (d, 1H) ; 7.35 (d, 1H).

MS (ESI) : 513.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Rf (1/1; Heptane/EtOAc) : 0.75

[0186]

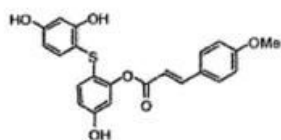
[0187] b) 경로 2: 카르보디이미드를 통한 커플링

[0188] 20ml 무수 DMF 및 질소 중의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산 (960mg, 5mmol) 및 4-DMAP (4-디메틸아미노피리딘) (0.5mmol) 용액에 620mg 4-메톡시신남산 (3.5mmol)이 첨가되고 혼합물은 15분 동안 교반되었다. 3.5g 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 황화물, 14mmol, 4 당량)이 첨가되고 혼합물은 실온에서 4일 동안 교반되었다.

[0189] 용매가 증발되고 잔류물은 실리카 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5)에서 정제되고 진공 오븐에서 증발 건조 후 백색 고체 형태의 순수 생성물 320mg을 얻었다 (수율 22%).

[0190] 실시예 22:

[0191] (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8 : 3.86 (s, 3H) ; 5.00 (wide s, 1H); 5.07 (wide s, 1H) ; 6.40 (dd, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.60 (m, 2H) ; 6.64 (d, 1H) ; 6.85 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.58 (d, 2H) ; 7.91 (d, 1H).

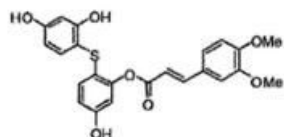
MS (APCI+) : 411.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Rf (1/1; Heptane/EtOAc) : 0.14

[0192]

[0193] 실시예 23:

[0194] (E)-2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴레이트

[0195] 3,4-디메톡시신남산으로부터



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.82 (s, 3H) ; 3.84 (s, 3H); 6.22 (d, 1H) ; 6.37 (d, 1H) ; 6.61 (s, 1H) ; 6.64 (d, 1H) ; 6.77 (d, 1H) ; 6.92 (m, 2H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.31 (d, 1H); 7.43 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H); 9.58 (m, 2H); 9.78 (m, 1H) .

MS (ESI+) : 441.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_f (95/5; DCM/MeOH) : 0.66

[0196]

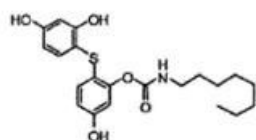
[0197] C. 카바메이트 합성

[0198] 무수 THF 40ml 및 질소 하에 있는 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 황화물, 5g, 20mmol, 4 당량) 용액에, 0.88ml 옥틸이소시아네이트 (5mmol, 1 당량)가 적하되고 혼합물은 환류되며 9시간 교반되었다. 반응 후 TLC가 수행되었다.

[0199] 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시키고 잔류물은 에틸 아세테이트/물 혼합물로 추출되었다. 유기상은 2회 물로 세척되고 NaCl 포화용액으로 세척되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 증발시켜 고체를 얻었다. 고체는 DCM 로 세척되어 미-반응 출발물질 레조르시놀 황화물이 회수되었다. 여과액 (DCM)을 증발시켜 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물로 실리카에서 또는 분획용 HPLC로 정제된 오일을 얻었다. 무색 형태로 수득된 생성물은 진공에서 밤샘 건조되었다. 수율 27%로 무색 오일 형태로 540mg을 얻었다.

[0200] 실시예 24:

[0201] 2-(2,4-디히드록시페닐티오)-5-히드록시페닐 옥틸카바메이트



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ : 0.86 (t, 3H) ; 1.26 (m, 8H) ; 1.35 (m, 2H) ; 1.59 (m, 2H) ; 3.32 (m, 2H) ; 5.30 (t, 1H); 5.93 (wide s, 1H); 6.23 (wide s, 1H) ; 6.35 (m, 2H); 6.41 (s, 1H) ; 6.52 (s, 1H) ; 6.63 (d, 1H) ; 7.32 (wide s, 1H) ; 7.35 (d, 1H) .

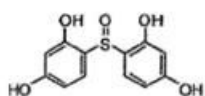
MS (ESI+) : 406.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0202]

[0203] 2) 레조르시놀 술폰화물 합성

[0204] 실시예 25 (레조르시놀 술폰화물)

[0205] 4,4'-술폰디벤젠-1,3-디올



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ : 6.32 (m, 4H) ; 7.10 (d, 2H); 9.82 (wide s, 2H); 10.13 (wide s, 2H) .

MS (APCI) : 267.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0206]

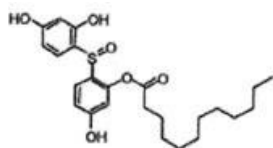
[0207] A) 에스테르 합성

[0208] 무수 THF (테트라히드로푸란) 100ml 중의 4,4'-술피닐비스-1,3-벤젠디올 (레조르시놀 황화물, 2.66g, 10mmol, 4 당량) 현탁액이 고온 질소 하에서 용해되고 5분 후 실온에서 420ul 트리에틸아민 (12mmol, 1.2 당량)이 첨가되었다. 신속한 침전이 관찰되고 547mg 라우로일 클로라이드 (2.5mmol, 1 당량)가 적하되었다. 혼합물은 실온에서 2시간 교반되었다. 반응 후 TLC가 수행되었다.

[0209] 실온으로 냉각 후, 고체는 여과되고 여과액은 증발되고 헵탄/에틸 아세테이트 혼합물 (80/20 내지 50/50)로 실리카에서 또는 분획용 HPLC로 정제된 오일을 얻었다. 백색 고체 형태로 얻어진 생성물은 진공에서 밤샘 건조되었다. 수율 46%로 511mg을 얻었다

[0210] 실시예 26:

[0211] 2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 도데카노에이트



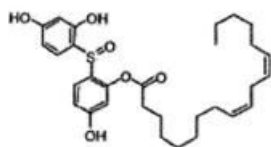
[0212] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.86 (t, 3H) ; 1.24 (m, 16H) ; 1.53 (m, 2H) ; 2.45 (m, 2H) ; 6.28 (d, 1H) ; 6.35 (dd, 1H) ; 6.53 (s, 1H) ; 6.83 (dd, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.43 (d, 1H) ; 9.88 (s, 1H) ; 10.19 (s, 1H) ; 10.27 (s, 1H).

[0213] MS (APCI+) : 449.2 [M+H]⁺
Rf (1/1; Heptane/EtOAc) : 0.42

[0214] 실시예 27:

[0215] (9Z, 12Z)-2-(2,4-디히드록시페닐술피닐)-5-히드록시페닐 옥타데카-9,12-디에노에이트

[0216] 리놀레오일 클로라이드로부터



[0217] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.84 (t, 3H) ; 1.29 (m, 14H) ; 1.55 (m, 2H) ; 2.00 (m, 4H) ; 2.42 (t, 2H) ; 2.76 (t, 2H) ; 5.33 (m, 4H) ; 6.28 (s, 1H) ; 6.35 (ds, 1H) ; 6.53 (s, 15 1H) ; 6.82 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.43 (d, 1H) ; 9.88 (s, 1H) ; 10.19 (s, 1H) ; 10.27 (s, 1H).

[0217] MS (ESI) : 529.2 [M+H]⁺
Rf (7/3; Heptane/EtOAc) : 0.45

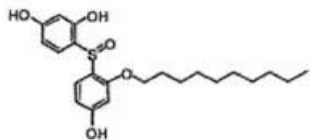
[0218] B) 레조르시놀 황화물 유사체 산화에 의한 에테르 합성

[0219] 아세트산 10ml 중의 실시예 12 (= 4-(2-(테실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올)(320mg) 용액에 물에 녹인 30% 과산화수소 (2.5mmol, 3 당량) 용액 260ul이 첨가되고 혼합물은 3시간 동안 실온에서 교반되었다.

[0220] 50mL 물이 첨가되어 생성물을 침전시켰다. 얻어진 고체가 회수되고 에틸 아세테이트로 취하여 유기상은 물로 이 후 염화나트륨 포화용액으로 세척되었다. MgSO₄ 상에서 건조 후, 용매는 증발되고 진공 오븐 (50mbar, 50°C)에서 밤샘 건조된 베이지색의 고체를 얻었다. 수율 90%로 310mg의 생성물을 얻었다.

[0221] 실시예 28:

[0222] 4-(2-(테실옥시)-4-히드록시페닐설폰닐)벤젠-1,3-디올



^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) : δ : 0.86 (t, 3H); 1.23 (m, 14H) ; 1.54 (m, 2H) ; 3.77- 3.92 (m, 2H) ; 6.26 (d, 1H) ; 6.29 (s, 1H); 6.40 (d, 1H) ; 6.49 (dd, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 6.76 (s, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 9.80 (s, 1H); 9.98 (s, 1H); 10.06 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6) : δ : 13.89; 22.03; 25.14; 25.38; 28.29; 28.64; 28.66; 28.90; 28.93; 31.25; 67.86; 99.86; 102.38; 107.12; 107.49; 120.17; 121.72; 127.19; 127.68; 156.82; 157.07; 160.95; 161.18.

MS (ESI+) : 407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Rf (1/1; Heptane/EtOAc) : 0.12

[0223]

[0224] 3) 레조르시놀 술폰 유사체 합성

[0225]

A) 레조르시놀 술폰 합성

[0226]

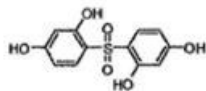
아세톤/아세트산 혼합물 (1/1, 60ml) 중의 4,4'-티오디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 황화물, 10mmol, 2.5g) 용액에 물에 녹인 30% 과산화수소 (30mmol) 용액 5.12ml이 첨가되고 혼합물은 72시간 동안 실온에서 교반되었다. 용매를 증발시키고 얻어진 고체는 에틸 아세테이트로 취하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 여과하고 여과액은 증발되고 얻어진 잔류물은 실리카 상에서 정제되어 320mg의 백색 고체를 수득하였다.

[0227]

실시예 29:

[0228]

4,4' 술폰디벤젠-1,3-디올 (레조르시놀 술폰)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ : 6.24 (d, 2H) ; 6.33 (dd, 2H) ; 7.61 (d, 2H) ; 10.06 (s, 1H); 10.16 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6): δ : 102.73; 106.41; 117.98; 131.54; 157.14; 162.86.

[0229]

Rf (9/1; DCM/MeOH): 0.6

[0230]

B) 레조르시놀 황화물에서 레조르시놀 술폰으로의 산화를 통한 레조르시놀 술폰 유사체 합성

[0231]

아세트산 10ml 중의 실시예 12 (= 4-(2-(테실옥시)-4-히드록시페닐티오)벤젠-1,3-디올)(195mg, 0.5mmol) 용액에 물에 녹인 30% 과산화수소 (25mmol, 50 당량) 용액 2.8ml이 첨가되고 혼합물은 48시간 동안 실온에서 교반되었다.

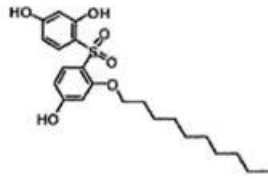
[0232]

50mL 물이 첨가되어 생성물을 침전시켰다. 얻어진 고체가 소결 회수되고 물로 2회 이후 염화나트륨 포화용액으로 2회 세척되었다. 고체는 진공 오븐 (50mbar, 50°C)에서 밤샘 건조되어 백색 고체를 얻었다. 수율 64%로 135mg의 생성물을 얻었다.

[0233]

실시예 30:

[0234] 4-(2-(테실옥시)-4-히드록시페닐술포닐)벤젠- 1,3-디올



^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) : 5 : 0.87 (t1, 3H) ; 1.26 (m, 14H) ; 1.44 (m1, 2H) ; 3.77 (m1, 2H); 6.22 (s, 1H) ; 6.30 (d, 1H) ; 6.35 (s, 1H); 6.44 (d, 1H) ; 7.59 (d, 1H) ; 7.74 (d, 1H); 9.97 (s, 1H); 10.10 (s, 1H); 10.30 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO d_6) : 6 : 13.89; 22.02; 25.29; 28.25; 28.64; 28.75; 28.88; 28.92; 31.24; 67.96; 99.78; 102.66; 106.04; 106.28; 117.91; 119.88; 131.65; 131.82; 156.97; 157.69; 162.77; 163.15.

[0235]

[0236] II. 생물학적 실험 결과

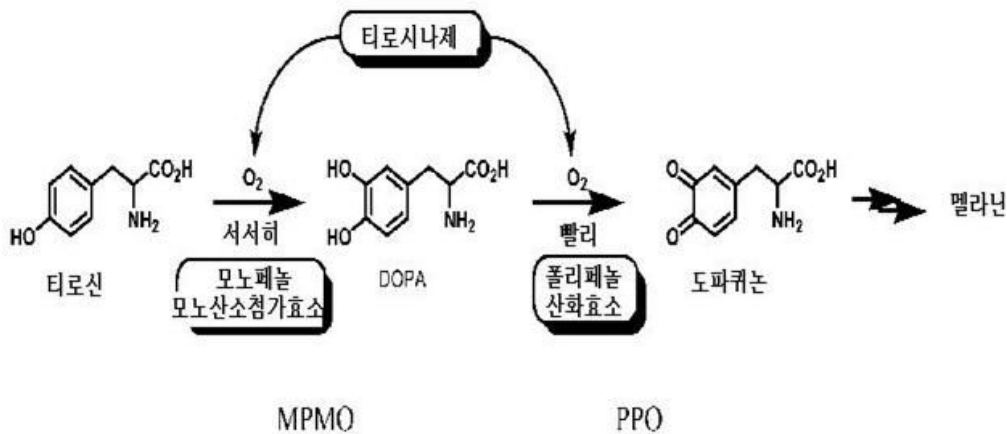
[0237] 1) 프로토콜

[0238] A) 시험관내 비세포성 실험에서의 탈색 활성 결정: 티로시나제 억제 실험

[0239] -원리

[0240] 본 실험은 파-실험 분자들의 탈색 활성 평가를 위한 것이다. 티로시나제는 멜라닌 형성에 있어서 제한 효소이다. 이것은 산화환원효소 계통에 속한다. 특히 2 가지 기능을 가진다: 모노페놀 모노산소첨가효소 (MPMO) 및 폴리페놀 산화효소 (PPO).

[0241] 멜라닌 세포 수준에서 합성된다. 멜라닌 소체 각질형성세포로 이동될 때 활성화된다. 티로신을 DPOA 이후 도파퀴논으로 전환시키고, 이것은 결국에는 중합되어 즉 색소를 생성한다 (하기 도표 참조).



[0242]

[0243] 기질: L-티로신은 모노페놀 모노산소첨가효소 기능에 의해 L-DOPA로 전환되고 이는 티로시나제의 폴리페놀 산화 효소 기능에 의해 도파퀴논으로 전환된다. 도파퀴논은 자체-산화되어 도파크롬을 형성하며 이는 490nm에서 분광 광도 측정된다.

[0244] 더욱 상세하게는, 분석되는 것이 결국은 도파크롬이므로 총 티로시나제 활성 (MPMOg)이 측정되는 것이다. 따라서 MPMOg (= PPO 및 MPMO 활성 측정)가 측정되는 파-실험 생성물은 2 가지 억제 기능들을 누적적으로 보이는 것이다: - PPO 실험의 보완으로 엄밀하게 MPMO 기능만을 억제 (티로신에서 DOPA로의 전환), 및 PPO 만을 억제.

[0245] - 일반적 실험 조건들:

[0246] 관독기: Synergy HT 프로그램: 티로시나제 280-490 동력학: 45분에 걸친 실험, t=10분마다 관독, 96 투명 웰에서 실험, 인산버퍼 - pH 6.8, 효소: 버섯 티로시나제 - Sigma = T-3824 기질: L-티로신 - Sigma = T-3754, 양

성 대조: 누룩산 (KA) - Fluka = 60890 (기준 억제제)

- 기준 분자들:

누룩산: $9\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 20\mu\text{M}$ (PPO), $3\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 7\mu\text{M}$ (MPMO)

비타민 C: $20\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 40\mu\text{M}$ (PPO)

환원형 글루타티온: 25 μM 에서 55% 억제 (PPO), $\text{IC}_{50}=1-2\mu\text{M}$ (MPMO)

히드로퀴논: $\text{IC}_{50}=3-4\mu\text{M}$ (MPMO)

알부틴: 88 μM 에서 57% 억제 (MPMO)

이들 외인성 분자들은 멜라닌 형성 저해를 조절하는 것으로 알려져 있다. 히드로퀴논은 그 자체가 티로시나제 기질로 사용되어 활성을 우회시켜 멜라닌 합성을 억제한다. 히드로퀴논을 함유하는 알부틴도 동일한 방식으로 작용한다. 누룩산은 UV에 의한 과색소침착을 억제하여 티로시나제 활성을 감소시킨다. 비타민 C는 티로시나제를 저해하지만 또한 산화를 통한 멜라닌 착색을 억제하는 강한 환원제이기도 하다. 비타민 A는 티로시나제 발현을 감소시킨다.

B) B16-F10 세포에서의 멜라닌 분석 실험

원리

쥐의 흑색종 세포주에 대한 비색분석을 통한 멜라닌 합성 측정 실험을 포함한다. 본 실험으로 활성성분들의 탈색 성능을 평가할 수 있다.

B16-F10 세포는 FCS (우태혈청)이 보충된 DMEM 배지를 넣은 96-웰 플레이트에 접종하고 37°C, 5% CO₂에서 24시간 배양되었다. 이후 세포는 0.1 μM α -MSH (멜라닌 합성을 자극하기 위해, 자극은 약 150%로 관찰됨)으로 자극되고 72 시간 동안 피-실험 활성성분들로 처리되었다. 각 활성성분 농도에서 최소한 3회 실험되었다. 총 멜라닌 이어 용해버퍼에 용해된 세포내 멜라닌은 405nm에서 판독하여 흡광 분석되었다. 용해물 총 단백질이 분석되었고 결과는 멜라닌 mg/단백질 mg으로 표기된다. 활성 백분율은 다음과 같이 계산된다.

대조군 정규화 평균 - 처리군 정규화 평균

$$\text{활성 \%} = \frac{\text{대조군 정규화 평균}}{\text{대조군 정규화 평균}} \times 100$$

음수는 억제를 나타내며 양수는 멜라닌 합성 유도를 의미한다.

-일반적인 실험 조건들:

-장치:

CO₂ 세포 배양기 (Heraeus), 오븐, 원심분리기 (Heraeus), 공기층 흐름 배기후드, 96-웰 투명 바닥 플레이트 - Falcon, 무균 콘 - Treff Lab, Polylabo, Mithras LB 940 (Berthold Technologies) - 154.MIPA/003

-생물학적 장치:

- P10 내지 P20 사이 B16-F10 세포주 (쥐 멜라닌 세포) (ATCC, CRL-6475)

-시약들:

페놀 레드 없는 DMEM (GibcoBRL, 31053-028), Glutamax-I 보충액 200mM (GibcoBRL, 35050-038), D-PBS (GibcoBRL, 14190-094), 우태혈청 (Invitrogen, 10270-098), 티로신-EDTA (GibcoBRL, 25300-054), NaOH (Sigma, S8045-500G), DMSO (Sigma, 471267-1L), Nle, Phe-멜라닌세포 자극 호르몬 (Sigma, M-8764), 멜라닌 (Sigma, M-0418), BCA-구리 (SIGMA, B9643 및 C2284), BSA (SIGMA, P0914)

C) 화학발광에 의한 항산화 능력 실험 (Photochem Analytik Jena)

-원리

- [0269] 본 실험은 분자들의 항산화 능력을 결정하기 위한 것이다. 본 방법은 광화학적 신호에 의해 자유라디칼을 생성하는 것이다. 통상의 조건에서 얻어지는 것보다 산화 정도는 1000배 이상이다.
- [0270] 화학발광으로 검출된다. 이를 통하여 수용성 또는 지용성 추출물 또는 분자들의 항산화능을 평가할 수 있다.
- [0271] 결과는 각각 비타민 C 또는 트로록스 (6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산) 동량으로 표기된다. 감도는 나노몰 단위이다.
- [0272] 본 실험에서 연구된 항산화 활성은 화학발광에 의해 특히 초과산화 음이온을 포착하는 능력을 나타낸다.
- [0273] 정량 결과는 트로록스 동량 (표준)으로, 즉 “트로록스 1ug에 대한 함량으로” 표기된다. 이는 표준 1ug에 대하여 검출되는 활성과 동일한 활성을 얻기 위하여 필요한 시료의 함량 x를 의미한다. 이는 기준에 대한 항산화 능력으로 피-실험 농도를 무시할 수 있다.
- [0274] -산화 자유라디칼 생성:
- [0275] 초과산화 라디칼: O_2^{0-} 은 광화학 반응으로 생성된다:
- [0276] $L + h\nu (UV) + O_2 \rightarrow L^*O_2 \rightarrow L^{0+} + O_2^{0-}$
- [0277] L^* : 여기 상태의 루미놀
- [0278] L^{0+} : 루미놀 라디칼
- [0279] - 신호 검출:
- [0280] 초과산화 음이온 일부는 항산화제에 의해 소광된다. 나머지 자유라디칼은 화학발광으로 정량화된다.
- [0281] $L^{0+} + O_2^{0-} \rightarrow N_2 + AP^{*2-} \rightarrow AP^{2-} + h\nu$ (발광)
- [0282] AP^{*2-} : 여기 상태의 아미노프탈레이트

표 1

[0283]	명칭	조건	광 민감성	항산화제
	바탕분석	100% O_2 생성	+	
	표준	표준 범위: 1 내지 3 mmol	+	비타민 C 또는 트로록스
	실험	+1 O_2^{0-} 생성	+	피-실험 분자들

- [0284] D) UV 스트레스 이후 리놀레산 보호 실험
- [0285] - 목표: 펜톤 조건, UV 조사를 받은 리놀레산 보호
- [0286] 리놀레산은 고도불포화 지방산 (PUFA) (AGPI) 계통에 속한다. 산화에 민감한 리놀레산은 생물학적 매질에서 산소화 자유라디칼 (OFR)에 대한 호의적 표적이다. 생물학적 막들이 산화 스트레스에 노출될 때, 가장 영향을 받는 요소들은 PUFA로 구성된 인지질 및 콜레스테롤이다. 이들의 분해는 지방 과산화 및 파괴로 이어진다. 지방 과산화는 자체-촉매 작용으로 일반적으로 OFR이 관여된다. 지방 과산화는 피부 노화의 일부 원인이 된다.
- [0287] 지방 과산화 평가를 위한 방법은 분광학적 형광에 의해 검출되는 착색 화합물에 이르는 티오바르비투르산 (TBA) 및 2차 분해산물 결합에 기반한다. 최종 분해의 실질적인 2차 화합물은 말론디알데히드, MDA이다. MDA는 단백질 및 DNA에 작용하는 발암성으로 돌연변이 유발 알데히드이다.
- [0288] - 실험 원리:
- [0289] 피-실험 시료는 중량/중량 비율로 리놀레산과 접촉된다. 시료는 펜톤 조건 하에서 즉 인공태양 중 H_2O_2 및 제2철 존재에서 MED (최소 흥반 함량) 조사에 노출된다.

[0290] 조사 후, 반응혼합물을 메탄올로 취하고 90℃에서 TBA로 유도화된다. MDA 동등 물 생성물인 크로모젠, MDA-TBA 복합체는 형광에 의해 분석된다 (여기 525nm, 방출 549nm).

[0291] 결과는 MDA-TBA 대조 범위 함수로 형광 단위로 이후 MDA-TBA 복합체 농도로 표기된다. 이후, 출발 MDA/리놀레산 (LA) 백분율이 결정된다. 이후 리놀레산 보호 백분율이 결정된다.

[0292] E) 최소억제농도 (MIC) 결정

[0293] 본 실험은 화합물의 항균력을 결정하기 위한 것이다. 실험은 4 균주들에 대하여 미량희석법 원리에 따라 수행되었다. MIC는 액체배지에서 측미법으로 결정되었다. 96 웰 마이크로플레이트에서 최종 부피 0.1ml가 되도록 배양액 (트립카제 소이) 중 피-실험 생성물의 연속적인 희석이 수행되었다. 웰에 약 10^7 UFC/ml인 세균 현탁액 0.01 ml이 접종되었다. 마이크로플레이트가 최적 성장 조건으로 배양되고 MIC는 가시적 판독되었다.

[0294] 2) 결과:

[0295] A) 시험관내 비세포성 실험에서의 탈색 활성 결정: 티로시나제 억제 실험

[0296] 모든 결과들이 표 (티로시나제 실험 결과)에 요약된다.

표 2

[0297]	관심 활성 +++	매우 양호한 활성	> 250 내지 150 μ m에서 80% 분석
	관심 활성 ++	양호한 활성	> 250 내지 150 μ m에서 30% 분석

[0298] B) B16-F10 세포에서의 멜라닌 분석 실험:

[0299] 결과는 표에 요약된다.

[0300] - 결과 해석:

[0301] 음수는 억제를 나타내고, 양수는 멜라닌 합성 유도를 표시한다.

[0302] 대부분의 피-실험 화합물들은 멜라닌 합성에 대한 양호한 저해를 보인다. 따라서 본 발명은 피부 탈색을 위한 일반식 (I) 또는 (I') 화합물의 화장품 용도에 관한 것이다.

[0303] C) 화학발광에 의한 항산화 능력 실험 (Photochem Analytik Jena)

[0304] 결과는 표에 요약된다.

[0305] 화합물의 대부분은 양호한 항산화 활성을 가진다. 결과 해석을 위한 등급은 다음과 같다.

표 3

[0306]	생성물들	트로록스 1ug에 대한 시료 ug	활성
	비타민 C	0.1 내지 3.0	매우 양호
	BHT	3.01 내지 50	양호
	시스테인	50.1 내지 1000	중간
	알부민	> 1000	낮음
	리포산	음성	없음

[0307] 대부분의 화합물들은 비타민 C와 동등한 결과를 보인다. 모든 화합물들은 트로록스 1000ug 보다 낮은 결과를 보인다 (레조르시놀 술폰으로 얻어진 가장 낮은 결과는 301ug); 따라서 이들은 모두 관심 항산화 활성을 가진다. 또한 본 발명은 피부 노화 예방 및/또는 치료를 위한 일반식 (I) 또는 (I') 화합물의 화장품 용도에 관한 것이다.

[0308] D) UV 스트레스 이후 리놀레산 보호 실험

[0309] 결과는 표에 요약된다. 음성 대조는 UV 조사 및 화학적으로 스트레스를 받지 않은 리놀레산이다: 따라서 비-조사 (NI). 이는 환경에 관련된 기본 산화를 나타낸다. 이는 MDA의 기본 비 특정 생성에 해당되고, 매우 낮다 ($10E^{-7}$ M 수준).

[0310] 양성 대조는 1%에서 거의 모두 보호하고 0.1%에서 부분적으로 (약 50%) 보호하는 퀘르세틴이다.

[0311] 생성물 분석은 중량/중량 비율로 표기되고, 즉 리놀레산 총 함량에 대한 중량 백분율로 표기된다. 최대 MDA 수준은 UV + H₂O₂ + 철 II (F) 조건에서 결정된다.

[0312] 리놀레산 보호 백분율은: 최대 스트레스 조건에서 미-처리 MDA를 스트레스 조건에서 생성물-처리 MDA로 나눈 % 비율로 나타낸다.

[0313] 리놀레산 보호 백분율이 20% 이상이면 분자는 상당한 활성으로 간주된다. 피-실험 모든 분자는 따라서 상당한 활성을 가진다.

표 4

[0314]

실시예	티로시나제 활성 결과	탈색	B16 활성 결과 - X uM에서의 %	트로복스 1ug에 대한 시료 ug	UV/펜톤 하에서 리놀레산 보호 %
실시예 1	+++ 1uM		-50% (61 uM)	23	90%
실시예 2	++		-50% (14 uM)	9.7	92%
실시예 3	+++		-41% (20 uM)	4.7	87%
실시예 4	+++		-35% (10 uM)	5.2	89%
실시예 5	+++		-27% (20 uM)	2.8	89%
실시예 6	+++		-30% (20 uM)	14.9	-
실시예 7	+++		-50% (10 uM)	3.4	92%
실시예 8	+++		-40% (10 uM)	18.8	97%
실시예 9	+++		-31% (20 uM)	3.2	85%
실시예 10	+++		-20% (20 uM)	22	94%
실시예 11	+++		-34% (20 uM)	3.5	91%
실시예 12	+++		-	3.4	96%
실시예 13	-		-	5.7	95%
실시예 14	+++ 7uM		-50% (48 uM)	4.8	-
실시예 15	++		-20% (10 uM)	30	75%
실시예 16	+++		-	33.2	91%
실시예 17	+++		-50% (92 uM)	3.9	87%
실시예 18	+++		-20% (50 uM)	24.1	90%
실시예 19	+++		-20% (50 uM)	2.8	88%
실시예 20	+++		-24% (50 uM)	25.6	91%
실시예 21	+++ 11uM		-50% (32 uM)	5.9	-
실시예 22	+++		-	2.5	97%
실시예 23	+++		-	2.8	96%
실시예 24	+++		-26% (50 uM)	3.8	97%
실시예 25	+++ 12uM		-50% (73 uM)	73	79%
실시예 26	+++		-	69	80%
실시예 27	+++		-	40	78%
실시예 28	++		-	28	94%
실시예 29	-		-	301	25%
실시예 30	-		-	147	34%

[0315] E) 최소억제농도 (MIC) 결정

[0316] 표에 결과가 요약된다. MIC가 1ppm 이하이면 화합물은 매우 양호한 항균력을 가지는 것으로 간주된다. MIC가 1ppm 내지 100ppm 이면 항균력은 양호하다고 간주된다. 100ppm 내지 1000ppm 이면 화합물의 항균력은 평균으로 간주된다.

표 5

균주	실시예 5	실시예 7	실시예 12	실시예 13
포도상구균 IP4.83 ATCC6538	6 ppm	0.78 ppm	0.78 ppm	190 ppm
표피포도상구균 IP6821	3 ppm	0.39 ppm	0.39 ppm	156 ppm
여드름 유발균 IP53.117 ATCC6919	3 ppm	0.09 ppm	0.09 ppm	90 ppm
대장균 IP53126 ATCC8739	-	390 ppm	780 ppm	-

피-실험 화합물들은 상당한 항균력을 보인다. 특히, 실시예 7 및 12는 여드름 유발균 (*Propionibacterium acnes*)에 대하여 강한 항균력을 보인다.

III. 본 발명에 의한 조성물

표 6

성분 (상품명)	INCI 명명	중량%	기능
I. 정제수	물	SQF 100%	
히드로라이트 5	펜틸렌 글리콜	3	보습, 보존
EDTA, 2Na	디소듐 EDTA	0.1	착화
미크로케어 PM4	페녹시에탄올 - 파라벤	0.8	보존
수용성 PCL	트리테세스-9 & PEG-5 에틸헥사노에이트	1.5	수성 연화제
II. 페뮬린 TR-1	아크릴레이트/C10-30 알 킬 교차중합체	0.5	겔화, 안정화
III. 스테아린 TP	스테아르산	2	유화, 점조
액상 PCL	세테아릴에틸헥사노에 이트 & 이소프로필미리 스테이트	3	연화제
DC200	디메티콘	0.3	연화제
미리톨 318	카프릭 또는 카프릴릭 트리글리세리드	3	연화제
프리몰 352	액상 파라핀	2	연화제
IV. 탈색 활성성분			활성성분
V. 수산화나트륨	NaOH	0.8	pH 조절

이러한 조성물에서, 활성성분 백분율은 조성물 총 중량에 대하여 0.01중량% 내지 10중량%일 수 있고 바람직하게는 0.1중량% 내지 5중량%이다.

또한 본 발명은 약학적 또는 화장품 조성물에 관한 것이며, 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물 및 이와 조합된 최소한 하나의 약학적 또는 화장품적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

본 발명의 특정 예에 의하면, 약학적 또는 화장품 조성물은 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물 및 이와 조합된 최소한 하나의 약학적 또는 화장품적으로 허용되는 부형제 및 지방상 (fatty phase)를 포함한다.

본 발명의 특정 실시예에 의하면, 약학적 또는 화장품 조성물은 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물 및 이와 조합된 최소한 하나의 약학적 또는 화장품적으로 허용되는 부형제 및 연화제를 포함한다.

본 발명은 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부 및/또는 모발 및/또는 체모 탈색을 위한 화장품 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 최소한 하나의 식 (I) 또는 식 (I')의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부 노화 방지

를 위한 화장품 조성물에 관한 것이다.

- [0327] 또한 본 발명은 최소한 하나의 식 (I)의 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 피부 살균을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0328] 본 발명에 의한 조성물은 통상적인 화장품 보조제 특히 지방상, 유기용매, 증점제, 유연제, 불투명화제, 안정화제, 연화제, 소포제, 수화제, 향수, 보존제 예를들면 파라벤, 중합체, 필러, 금속이온봉쇄제, 살세균제, 약취제거제, 알칼리화제 또는 산성화제, 계면활성제, 자유라디칼 방지제, 항산화제, 비타민 E 및 C, 알파-히드록시산, 또는 열수 예를들면 아벤 열수 또는 화장품 특히 이러한 유형의 조성물 생성에 통상적으로 사용되는 기타 성분을 더욱 포함할 수 있다. 본 발명에 의한 조성물은 지방상을 더욱 포함할 수 있다. 지방상은 오일 또는 왁스 또는 이들의 혼합물로 구성되거나 또는 지방산, 지방알코올, 및 지방산 에스테르를 포함한다. 오일은 동물, 식물, 광물 또는 합성오일에서 선택될 수 있고 특히 바셀린 오일, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 휘발성 또는 휘발성이 아닌, 예를들면 디메티콘; 이소파라핀, 폴리올레핀, 불소화 및 과불소화 오일 에서 선택될 수 있다. 유사하게, 왁스는 동물, 화석, 식물 또는 합성 왁스 예를들면 밀랍, 칸데릴라 왁스, 카라테 버터, 석유 왁스 (또는 미세결정성 왁스), 파라핀 및 이들의 혼합물에서 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 실온에서 (약 25℃) 물과 혼합되는 폴리올을 더욱 포함할 수 있고, 특히 바람직하게는 2 내지 20개의 탄소원자들, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소원자들 및 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자들 예를들면 글리세린; 글리콜 유도체 예를들면 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜; 글리콜 에테르 예를들면 C₁-C₄ 모노-, 디- 또는 트리-프로필렌 글리콜 알킬 에테르, C₁-C₄ 모노-, 디- 또는 트리-에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 및 이들의 혼합물에서 선택될 수 있다.
- [0329] 또한 본 발명의 조성물은 증점제 또는 유동 개질제, 예를들면 비-이온성 에톡시화 소수성 개질 우레탄, 폴리카복실산 증점제 예를들면 아크릴레이트/스테아레스-20 메타크릴레이트, 카보머, 경화 아크릴레이트 공중합체 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0330] 본 발명에 의한 조성물은 또한 산 및 염기를 포함할 수 있어 상기 조성물의 pH 범위를 조절할 수 있다. 염기는 무기 (수산화나트륨, 수산화칼륨, 수성 암모니아, 등) 또는 유기 예를들면 모노-, 디- 또는 트리-에탄올아민, 아미노메틸프로판디올, N-메틸-글루카민, 염기성 아미노산 예를들면 알기닌 및 리신 및 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0331] 또한 본 발명에 의한 조성물은 피부 조절제를 포함할 수 있다. 피부조절제의 예시로는 제한적이지 않지만 음이온성, 양이온성 및 비이온성 유화제 예를들면 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 디옥틸 설포숙시네이트, 소듐 스테아레이트, 소르비탄 에스테르; 에톡시화 지방산; 에톡시화 지방알코올 예를들면 트리데세스-9 및 PEG-5 에틸헥사노에이트; 스테아르산; 임의의 기타 본 분야의 기술자에게 알려진 유화제 및 조절제; 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0332] 본 발명에 의한 조성물은 기타 보완 효과를 주는 활성 성분들을 더욱 포함할 수 있다.
- [0333] 본 발명에 의한 조성물은 국소 적용, 특히 피부 및/또는 모발에 적합한 임의의 형태로 제공될 수 있다. 특히, 수상 중 오일상 분산으로 획득되는 예를들면 유-중-수 또는 수-중-유 또는 다중 유화의 유화액 형태, 또는 젤 또는 액상, 반죽 또는 고상의 무수 생성물 형태, 또는 소구체 존재에서 분산체로 제공될 수 있다. 또한 본 발명에 따른 조성물은 덜 유동적일 수 있고 백색 또는 착색 크림, 연고, 밀크, 로션, 유액, 반죽, 마스크, 분말, 고상 막대, 또는 선택적으로, 에어로졸, 분무제 형태로 제공될 수 있다.