

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0064762
(43) 공개일자 2020년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/44 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01) A61K 8/368 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01) A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/44 (2013.01)
A61K 31/197 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0151277

(22) 출원일자 2018년11월29일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

주식회사 인코스팜

대전광역시 유성구 테크노2로 328(탑립동)

(72) 발명자

박기돈

대전광역시 중구 유등천동로 428, 301동 1002호(태평동, 파라곤아파트)

정화지

대전광역시 유성구 지족로190번길 16, 204동 1204호(지족동, 노은새미래숲아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 플러스

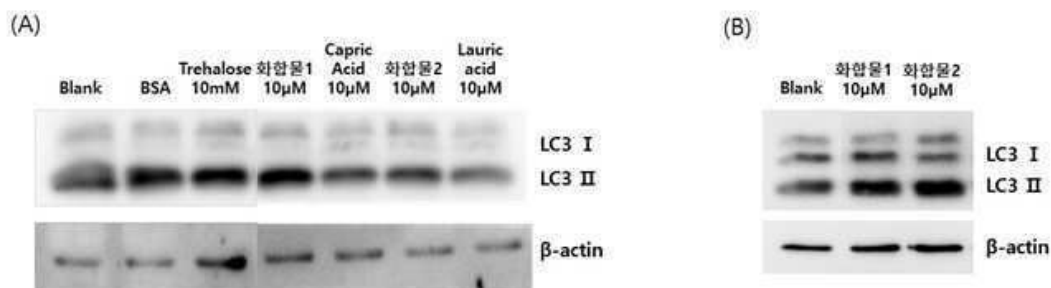
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 여드름 개선 화장료 및 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도에 관한 것으로, 상세하게는 자가포식 활성화를 유도할 수 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 여드름 원인균에 의한 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면 여드름 원인균에 의해 유발된 염증 억제효과와 동시에 자가포식 활성화를 유도하여 여드름 피부염증질환의 예방 및 치료에 매우 효과적이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/60 (2013.01)
A61K 8/368 (2019.05)
A61P 17/10 (2018.01)
A61Q 17/005 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)

(72) 발명자

김홍재

대전광역시 유성구 구즉로 16, 114동 103호(한마을
아파트, 송강동)

신가영

대전광역시 서구 청사로 5, 108동 904호(월평동,
하나로아파트)

정주연

세종특별자치시 달빛1로 201, 311동 1005호(
아름동, 범지기마을 3단지)

김범철

대전광역시 유성구 신성남로 65-16 진빌라 301호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 P0002768

부처명 중소벤처기업부

연구관리전문기관 한국산업기술진흥원

연구사업명 지역특화산업육성사업 (R&D)

연구과제명 자가포식 활성화에 의한 피지분비 제어 기능성 소재 개발

기 여 율 1/1

주관기관 ㈜인코스팜

연구기간 2018.04.01 ~ 2019.12.31

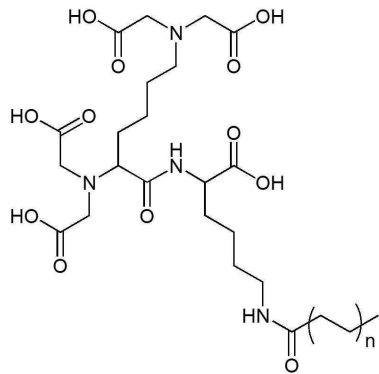
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물;

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, n은 4 또는 5의 정수이다.)

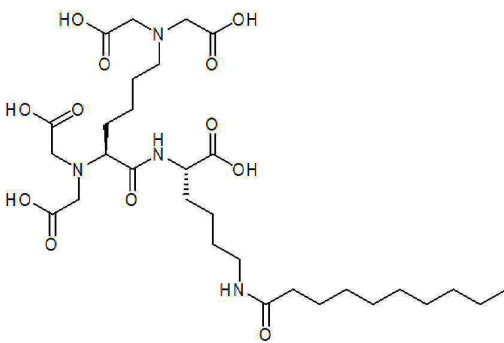
청구항 2

제 1항에 있어서,

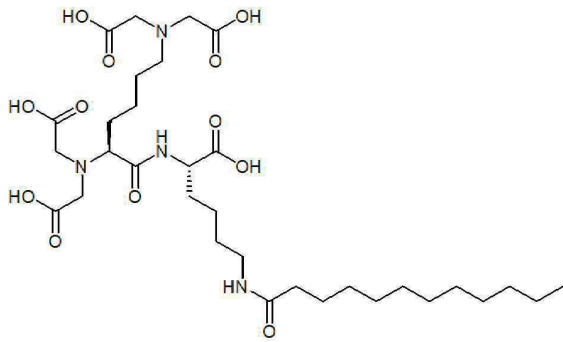
상기 화학식 1은,

하기 화학식 2 또는 화학식 3인, 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물.

[화학식 2]



[화학식 3]



청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 화장품 조성물은,

프로피오니박테리움 아크네스, 그람 양성균인 황색포도상구균, 바실러스 서브틸리스, 바실러스 세레우스, 그람 음성균인 슈도모나스 아에로지노사 및 칸디다 알비칸스 중에서 선택되는 여드름 원인균에 의한 피부염증을 억제하는 것인, 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 유효성분은,

전체 화장료 조성물총 중량을 기준으로 0.0001 내지 10중량%로 포함되는, 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

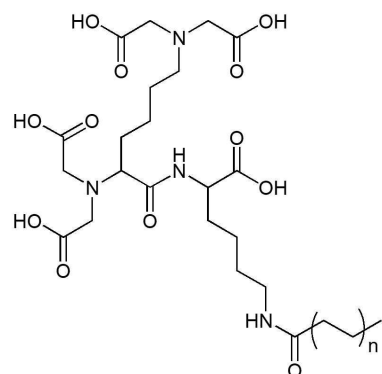
상기 화장료 조성물은,

살리실산, 피토스핑고신, 아젤라익산 및 이들의 유도체에서 선택되는 활성제를 더 포함하는 것인, 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물;

[화학식1]



(상기 화학식 1에서, n은 4 또는 5의 정수이다.)

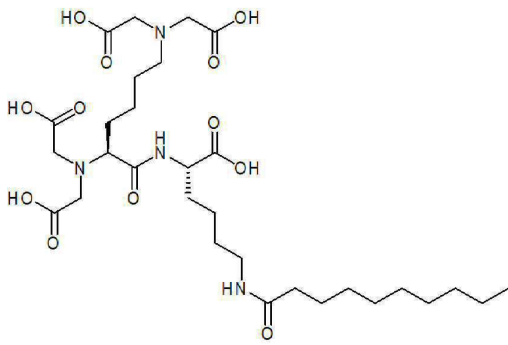
청구항 7

제 6항에 있어서,

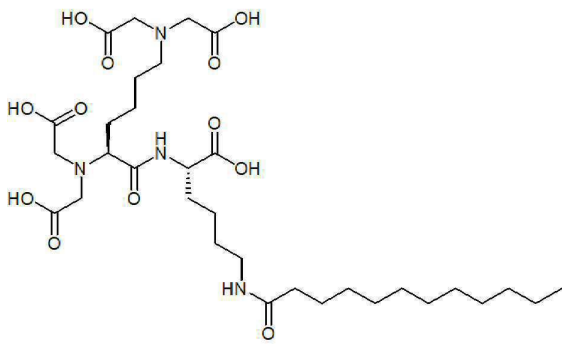
상기 화학식 1은,

하기 화학식 2 또는 화학식 3인, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[화학식 2]



[화학식 3]



청구항 8

제 6항에 있어서,

상기 약학 조성물은,

프로피오니박테리움 아크네스, 그람 양성균인 황색포도상구균, 바실러스 서브틸리스, 바실러스 세레우스, 그람 음성균인 슈도모나스 아에로지노사 및 칸디다 알비칸스 중에서 선택되는 여드름 원인균에 의한 피부 염증을 억제하는 것인, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제 6항에 있어서,

상기 유효성분은,

전체 약학 조성물 총 중량을 기준으로 0.0001 내지 10 중량%로 포함되는, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 10

제 6항에 있어서,

상기 약학 조성물은,

살리실산, 피토스핑고신, 아젤라익산 및 이들의 유도체에서 선택되는 활성제를 더 포함하는 것인, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물 및 여드름 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 자가포식 활성을 증가시키고 여드름 원인균에 의한 피부염증을 억제하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 여드름 피부상태 개선용 화장품 조성물 및 여드름 피부염증질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 여드름 (Acne vulgaris)은 피지의 과다 생성, 모낭 각화 세포의 비정상적인 과다 증식(hyperkeratosis), 모낭 내에 상주하는 혐기성 세균인 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)의 증식 및 염증반응과 같은 여러 가지 복합적인 요인으로 인한 염증성 피부질환이다.
- [0003] 여드름 원인균에 의한 피부 염증은 여드름 병변 후기 단계뿐만 아니라 초기 단계의 여드름 병변에서도 발생한다고 여러 임상 연구에서 제시하였다. 여드름 병변은 여드름 원인균에 의해 자극된 단핵세포(monocytes), 각질세포(keratinocyte), 피지분비세포(sebocyte)들이 인터루킨-8 (IL-8), 인터루킨-1베타 (IL-1 β), 인터루킨-6 (IL-6), 인터루킨-1알파 (IL-1 α), 형질전환 성장인자- β (TGF- β) 및 종양괴사 인자- α (TNF- α) 등의 다양한 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)을 생성한다. 기존 보고된 바에 의하면 이러한 전염증성 사이토카인들은 Th1 세포 및 Th17 세포 분화를 촉진시켜 염증성 사이토카인(inflammatory cytokines)인 IL-17A, IFN- γ 를 분비함으로써 염증성 여드름 병변의 발생에 중요한 역할을 한다고 보고되었다.
- [0004] 한편, 자가포식(Autophagy)은 세포 내 항상성을 유지할 뿐만 아니라 면역세포 반응과 염증 경로에도 관련되어 있다. 인체 피부 구조는 병원균, 알레르기 유발원, 자외선 노출, 산화스트레스 등을 포함한 다양한 환경요인에 의한 면역 손상 및 물리적 손상을 방어하도록 되어있으며, 피부세포 내 에너지원이 고갈되거나 환경스트레스 요인이 과도하게 발생했을 때 자가포식이라는 기작을 통해 노후 혹은 손상된 세포 내 물질 및 기관을 분해하여 에너지를 재생산하고 손상된 물질을 제거함으로써 정상적인 세포의 유지를 가능하게 한다.
- [0005] 따라서, 세포 내 자가포식 기작을 통해 면역시스템을 통제 조절하고, 피부 세포가 병원균의 활성을 중화시키고 세포 내의 변형된 단백질, 지질 및 미토콘드리아 등을 신속하게 제거함으로써 세포가 좀 더 건강한 상태로 생존할 수 있는 환경을 제공하게 된다.
- [0006] 이러한 자가포식의 활성화를 촉진시키는 동시에 항염효과를 기대할 수 있는 의미있는 연구들이 최근 진행되고 있으며, 자가포식 활성을 지니고 있는 아쿠아타이드 (한국등록특허 제10-1384744; 한국등록특허 제10-1705338; 미국등록특허 9,359,401; 유럽등록특허 EP02716651; 일본등록특허 5781224)와 같은 선행 문헌이 공지되고 있다.
- [0007] 지금까지 여드름을 치료 또는 완화하기 위한 방법으로는 과다 피지 분비 억제를 위한 항안드로겐제 등을 사용하거나, 여드름 원인균의 생장을 억제하는 항균제 및 항생제의 사용, 염증을 억제하기 위한 비스테로이드계 소염제를 사용하는 방법 등이 있다. 그러나 항균제 및 항생제의 사용은 피부에 자극적이며, 내성균이 생길 위험이 있어 그 사용에 제한이 있으므로 여드름 원인균에 의한 염증반응을 억제하면서 부작용이 없는 여드름 예방 및 치료 물질의 개발이 시급하다고 할 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1384744
(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-1705338
(특허문헌 0003) 미국등록특허 9,359,401
(특허문헌 0004) 유럽등록특허 EP02716651

(특허문헌 0005) 일본등록특허 5781224

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) Graham et al., British J. Dermatol, 2004, 150, 421-423
 (비특허문헌 0002) Huang et al., J. Dermatol. Sci. 2014, 73, 232-240
 (비특허문헌 0003) Singh et al., Nature, 1995, 458, 1131-1135
 (비특허문헌 0004) Tanghetti E.A, J.Clin. Aesthet. Dermatol, 2013, 6(9), 27-35
 (비특허문헌 0005) Vowels et al., Infection and Immunity, 1995, 63, 3158-3165

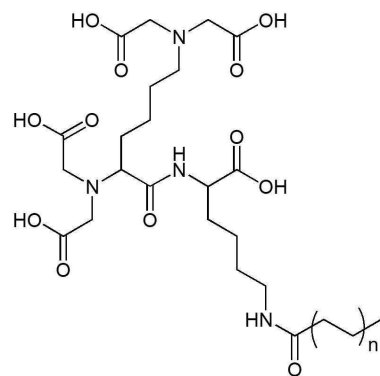
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 염증반응 억제를 통한 여드름 피부 완화 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.
 [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 여드름 원인균에 의한 피부염증 억제효과가 탁월하고, 피부에 대한 안전성이 우수한 화장품 조성물을 제공하는 것이다.
 [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 여드름 피부상태 개선에 탁월한 효과를 갖는 화장품 조성물을 제공하는 것이다.
 [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 여드름 질환의 예방 및 치료에 효과적인 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

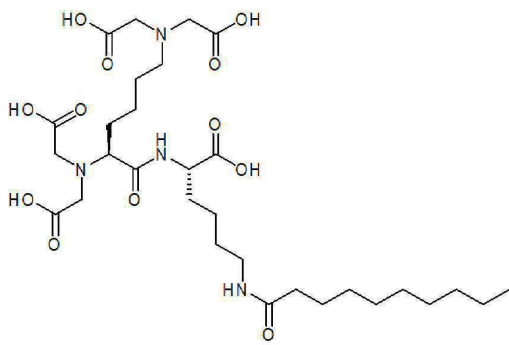
- [0014] 상기 과제의 해결을 위하여, 화학식1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물이 제공된다.
 [0015] [화학식1]



- [0016] .
 [0017] (상기 화학식 1에서, n은 4 또는 5의 정수이다.)

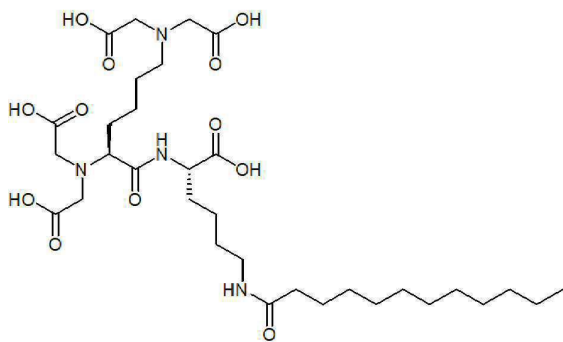
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물은 상기 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있다.

[0019] [화학식 2]



[0020]

[0021] [화학식 3]



[0022]

[0023] 본 발명은 여드름 원인균에 의한 피부 염증을 억제하는 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하는 것으로, 구체적으로 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 그람 양성균인 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 그람 음성균인 슈도모나스 아에로지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 중에서 선택되는 여드름 원인균에 의해 유발된 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0024] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물에 있어서 상기 유효성분은 총 중량에 대하여 0.0001 내지 10중량%로 포함되는 것일 수 있다.

[0025] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물에 있어서, 활성제로 살리리실산, 피토스핑고신, 아젤라익산 및 이들의 유도체에서 선택되는 하나 또는 둘 이상을 더 포함할 수 있다.

[0026] 상기 과제에 해결을 위하여, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1의 여드름 예방 또는 치료용 약학조성물은 상기 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있다.

[0028] 본 발명은 여드름 원인균에 의한 피부 염증을 억제하는 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하는 것으로, 구체적으로 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 그람 양성균인 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 그람 음성균인 슈도모나스 아에로지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 중에서 선택되는 여드름 원인균에 의해 유발된 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0029] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 예방 또는 치료용 화장품 조성물에 있어서 상기 유효성분은 총 중량에 대하여 0.0001 내지 10중량%로 포함되는 것일 수 있다.

[0030] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어서, 활성제로 살리리실산, 피토스핑고신, 아젤라익산 및 이들의 유도체에서 선택되는 하나 또는 둘 이상을 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0031] 본 발명의 화장료 조성물은 본 발명의 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함함으로써 자가포식 관련 단백질의 발현을 증가시켜 여드름 원인균에 의해 자극된 세포의 분화를 촉진하여 손상된 피부 회복을 도울 수 있는 단백질의 발현량을 높임으로써 여드름피부를 완화 또는 개선시킬 수 있다.

[0032] 또한 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함함으로써 염증성 사이토카인의 발현을 감소시킴으로써 여드름 원인균에 의한 피부염증을 감소시켜 여드름성 피부 염증질환의 예방 및 치료에 매우 효과적이다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1 (A)는 본 발명의 화합물 1과 화합물 2의 처리에 의한 각질세포의 자가포식 활성화와 그와 관련된 관련 단백질 발현을 카프릭산 및 로릭산 대조구와 비교분석한 결과이다.

도 1 (B)는 본 발명의 화합물 1과 화합물 2의 처리에 의한 섬유아세포의 자가포식 활성화와 그와 관련된 단백질 발현을 분석한 결과이다.

도 2는 화합물 1과 화합물 2의 처리에 의해 여드름 원인균에서 유도된 염증성 사이토카인 IL-8 (interleukin-8)의 분비 변화를 분석한 결과이다.

도 3은 화합물 1과 화합물 2의 처리에 의해 TNF- α (Tumor necrosis factor- α)로부터 발현된 염증성 사이토카인 IL-8 (interleukin-8)의 분비 변화를 카프릭산 및 로릭산 대조구와 비교분석한 결과이다.

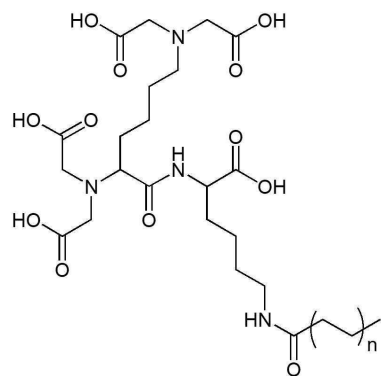
도 4는 본 발명의 화합물 1과 화합물 2가 여드름 원인균에 의해 유도된 염증신호전달인자인 NF- κ B의 발현을 억제하는 효과를 분석한 결과이다.

도 5는 본 발명의 화합물 1과 화합물 2가 TNF- α 와 IFN- γ 에 의해 유도된 염증에서 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 신호단백질인 ERK, JNK, p38의 인산화에 미치는 효과를 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은 자가포식 활성화 관련 단백질의 발현을 증가시키는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분을 포함하는, 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것으로, 본 발명의 자가포식 활성화 유도 화합물은 하기 화학식 1로 표시된다.

[0035] [화학식 1]



[0036]

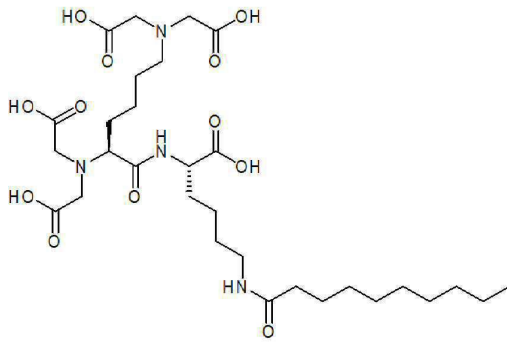
(상기 화학식 1에서, n은 4 또는 5의 정수이다.)

[0037]

[0038] 본 발명의 상기 화학식 1의 자가포식 활성화 유도 화합물은 하나 이상의 카이랄 비대칭 탄소원자를 함유하며, 이에 따라 상기 화학식 1의 자가포식 활성화 유도 화합물은 라세미체 및 거울상 이성질체 모두 본 발명의 범주 내에 포함된다.

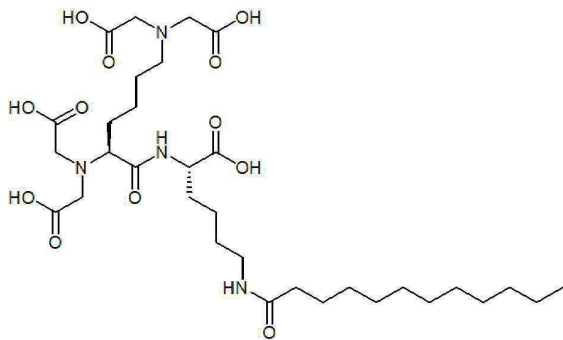
[0039] 상기 화학식 1의 화합물이 자가포식 활성화를 유도하는 동시에 여드름 원인균에 의한 여드름 피부질환의 완화 또는 개선 효과를 가지기 위한 측면에서 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화학식 1은 하기 화학식 2 또는 화학식 3로 표시될 수 있다.

[0040] [화학식 2]



[0041]

[0042] [화학식 3]



[0043]

[0044] 세포 내 자가포식 활성화는 젊은 사람의 조직 및 세포에서는 활발히 일어나지만, 노화가 진행되면서 세포 내 자가포식 관련 단백질의 발현량이 급격히 감소하기 때문에 자가포식 활성도가 급격히 저하되어, 세포 내 노후 단백질, 지질, 및 미토콘드리아가 시의적절하게 제거되지 못해 세포 노화현상이 급속도로 발생하게 된다.

[0045] 따라서, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 세포 내 자가포식을 활성화 시킴으로써 각 세포, 조직 및 개체의 노화를 억제하고 여드름 원인균에 의해 야기되는 피부 염증을 완화시키는 데 매우 효과적이며, 여드름 피부염증질환의 예방 또는 치료에도 유용하게 사용될 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명자들은 본 발명의 자가포식 활성화 유도 화합물이 자가포식 활성화뿐만 아니라, 여드름 원인균에 의해 유발된 염증성 사이토카인의 발현을 억제시킬 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0047] 결론적으로, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 자가포식 활성화 관련 단백질의 발현을 증가시킬뿐만 아니라 여드름 원인균에 의해 발현되는 피부질환, 특히 여드름 질환의 예방, 개선 또는 치료에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0048] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물은 저장 안정성이 우수하며 다양한 원인에 의한 여드름 질환에 유용할 수 있으나, 바람직하게는 여드름원인균에 의한, 보다 바람직하게는 프로피오니박테리움 아크네스에 의한 피부 염증에 유용하며, 구체적으로 피부 염증질환인 여드름의 예방 또는 개선에 보다 유용하다.

[0049] 본 명세서의 용어, "항균"은 균에 의해 저항하는 능력을 의미하며, 특히 여드름 원인균의 작용으로부터 방어하기 위해 이루어지는 모든 기작을 의미한다.

[0050] 본 발명에 기재된 "여드름"은 여드름 원인균에 의한 피부 염증질환을 의미하는 것으로, 프로피오니박테리움 아크네스, 그람 양성균인 황색포도상구균, 바실러스 서브틸리스, 바실러스 세레우스, 그람 음성균인 슈도모나스 아에로지노사 및 칸디다 알비칸스 등에서 선택되는 여드름 원인균에 의해 유발될 수 있다.

[0051] 본 발명은 본 발명의 화학식 1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0052] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물은 여드름 원인균에 의한 피부염증 질환의 완화 또는 개선용 기능성 화장료 조성물로서, 투여 경로에 따라서, 피부 외용, 경피 또는 피하 투여가 가능하며, 바람직하게는 피부 외용 또는 경피, 보다 바람직하게는 피부 외용 투여가 가능한 조성물일 수 있으며, 특히 여드름 원인균에 의

한 피부 염증의 예방 및 치료에 사용됨으로써 피부외용제가 바람직하다.

- [0053] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물은 피부, 두피 또는 모발에 경피적으로 적용될 수 있고, 기초 화장품, 메이크업 화장품, 바디 제품, 면도용 제품, 모발 제품 등의 모든 화장품 제품의 제조에 사용 가능한 조성물을 의미하는 것으로, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제 함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 또는 스프레이로 제형화된 것일 수 있으나, 그 형태에 특별한 제한이 없다.
- [0054] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장품 조성물에 포함되는 상기 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 함량은 조성물의 용도, 적용 형태, 사용 목적 및 소망하는 효과에 따라서 적절히 조절 가능하며, 함량 대비 효과를 고려하여, 예컨대, 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 5 중량%, 더 바람직하게는 0.001 내지 1중량%, 가장 바람직하게는 0.03 내지 0.1중량%인 것이 좋다. 상기 범위 미만인 경우에는 실질적인 자가포식 활성화 및 여드름 원인균에 의한 염증완화효과를 얻을 수 없고, 상기 범위 이상이면 제형의 안정성 및 저장성을 저하시킬 수 있으므로, 상기 범위인 것이 좋다.
- [0055] 본 발명의 여드름 예방 및 완화용 화장품 조성물은 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 통상의 제품화 또는 제제화에 사용 가능한 모든 종류의 성분, 예컨대 향료, 색소, 살균제, 산화방지제, 방부제, 보습제, 안정화제, 유화제, 점증제, 액정 막강화제, 안료, 부형제, 희석제, 무기 염류 및 합성 고분자 물질 등을 추가로 포함할 수 있으며, 그 종류와 함량은 최종 산물의 용도 및 사용 목적에 따라 적절하게 조절할 수 있다.
- [0056] 상기 추가로 포함될 수 있는 첨가제는 당업계에서 일반적으로 사용되는 원료라면 한정되지 않으며, 구체적인 일 예로는 프로판디올, 1,2-헥산디올, 에틸헥실글리세린, 폐녹시에탄올, 카프릴하이드록시마익에씨드 및 글리세릴카프릴레이트 등의 방부제; 메톡시계피산유도체, 디페닐아크릴산유도체, 살리실산유도체, 파라아미노벤조산유도체, 트리아진유도체, 벤조페논유도체, 벤잘말로네이트유도체, 안트라닐유도체, 이미다졸린 유도체, 4,4-디아틸부타디엔 유도체 및 페닐벤즈이미다졸 유도체 등의 자외선 흡수제; 세테아릴 알코올, 세틸알코올 및 베헤닐알코올 등의 지방(fatty) 알코올 및 비스피이지15/메틸에틸디메틸 실란, 디메치콘/디메치콘 피이지-10/15, 디메치콘/폴리글리세릴-3, 디메치콘/디메치코놀, 디메치콘/디메치콘 비닐디메치콘, 사이클로메치콘/디메치코놀, 사이클로메치콘/디메치콘, 사이클로메치콘/트리메틸실록시실리케이트, 사이클로펜타실론산/디메치콘, 사이클로펜타실론산/피이지-12 디메치콘, 사이클로펜타실론산/세테아릴 디메치콘/비닐 디메치콘, 사이클로펜타실론산/디메치콘/비닐 디메치콘, 디메치콘/비닐 디메치콘 크로스폴리머 등의 실리콘 폴리머 등에서 선택되는 안정화제; 양이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비이온성 계면활성제 등에서 선택되는 유화제가 혼합될 수 있으며, 바람직하게는 폴리글리세릴-4 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-5 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-6 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-7 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-8 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-9 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-10 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리세릴-4 카프레이트, 폴리글리세릴-5 카프레이트, 폴리글리세릴-6 카프레이트, 폴리글리세릴-7 카프레이트, 폴리글리세릴-8 카프레이트, 폴리글리세릴-9 카프레이트, 폴리글리세릴-10 카프레이트, 폴리글리세릴-4 라우레이트, 폴리글리세릴-5 라우레이트, 폴리글리세릴-6 라우레이트, 폴리글리세릴-7 라우레이트, 폴리글리세릴-8 라우레이트, 폴리글리세릴-9 라우레이트, 폴리글리세릴-10 라우레이트, 폴리글리세릴-6 코코에이트, 폴리글리세릴-7 코코에이트, 폴리글리세릴-8 코코에이트, 폴리글리세릴-9 코코에이트, 폴리글리세릴-10 코코에이트, 폴리글리세릴-11 코코에이트, 폴리글리세릴-12 코코에이트, 폴리글리세릴-6 미리스테이트, 폴리글리세릴-7 미리스테이트, 폴리글리세릴-8 미리스테이트, 폴리글리세릴-9 미리스테이트, 폴리글리세릴-10 미리스테이트, 폴리글리세릴-11 미리스테이트, 폴리글리세릴-12 미리스테이트, 폴리글리세릴-10 올레에이트, 폴리글리세릴-11 올레에이트, 폴리글리세릴-12 올레에이트, 폴리글리세릴-10 스테아레이트, 폴리글리세릴-11 스테아레이트, 폴리글리세릴-12 스테아레이트, 폴리글리세릴-6 베헤네이트 등의 폴리글리세릴 지방산 에스테르계 계면활성제로 폴리글리세릴과 지방산을 반응시켜 직접 제조하거나 시판되는 것을 구입하여 사용이 가능함은 물론이다. 상기 점증제는 화장품 조성물의 적절한 점도를 부여하여 사용감 및 제형의 안정도를 향상시키기 위한 것으로 카보머, 카보폴, 젤라틴, 잔탄검, 천연 셀룰로오스, 하이셀, 메틸 셀룰로오스 등에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 액정 막강화제는 액정의 강도를 증가시키고, 촘촘하게 울타리를 연결하여 액정의 장기 간 안정성을 유지시켜주는 역할을 하는 것으로, 피토스핑고신, 비스하이드록시에틸 비스세틸말로아미드, 콜레스테롤 이소스테아레이트, 콜레스테롤 올레이트, 콜레스테롤 스테아레이트, 레시틴, 세라마이드 류(일 예, 세라마이드 3, 세라마이드 6) 등일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0057] 또한 상기 안료는 체질 안료, 백색 안료, 착색 안료, 진주광택 안료, 금속 분체, 유기 분체 등을 포함하며, 상

기 체질 안료로는 탈크, 마이카, 카올린, 탄산칼슘, 운모, 활석, 카올린, 알루미늄, 규산바륨, 제올라이트, 백운모, 탄산마그네슘, 황산바륨 등이 가능하고, 백색 안료로는 산화티탄, 산화아연 등이 가능하고, 착색 안료로는 벤가라, 황산화철, 흑산화철, 산화크롬, 군청, 감청, 및 카본 블랙 등이 가능하고, 진주광택 안료로는 이산화티탄, 운모티탄, 티탄산철 및 산화티탄 피복운모, 실리카, 틴옥사이드, 및 페티페로시아나이드 등이 가능하며, 금속 분체로는 금, 은, 동, 팔라듐, 백금 등이 가능하며, 유기 분체로는 폴리메틸메타크릴레이트, 나일론, 셀룰로오스, 녹말 등이 가능하다. 또한 통상적으로 화장료에 공지된 바의 천연물, 무기계, 및 유기계 안료가 모두 사용될 수 있으며, 상기 천연물 안료로는 치자엘로우, 치자블루, 치자그린, 치자레드, 홍국적 색소, 홍국황 색소, 홍국황색소, 아나토 색소, 코치닐 색소, 락 색소, 고량 색소, 포도과피 색소, 적양배추 색소, 엘더베리 색소, 블루베리 색소, 푸프리카 색소, 카라멜 색소, 적무우 색소, 감 색소, 전류화 색소, 리보플라빈, 베타카로틴, 카카오 색소, 터메릭 색소, 콘레드 색소, 비트레드 색소, 안토시아닌, 안토시아닌, 피코시아닌, 피코시아닌, 클로로필 색소, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하며, 무기계 안료로는 금속 산화물, 특히, 산화철(적색, 흑색, 황색, 갈색), 이산화티타늄, 산화아연, 산화크롬, 비스무스옥시클로라이드, 산화알루미늄, 산화지르코늄, 산화코발트, 산화세륨, 산화니켈, 수산화칼슘, 수산화철, 수산화알루미늄, 수산화크로뮴, 수산화마그네슘, 페릭암모늄페로시아나이드, 프러시아 블루, 황산화철, 망간 바이올렛, 카본블랙, 마이카, 카올린, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하며, 유기계 안료로는 인디고 레이크, 카르민 레이크, 잘 알려진 FD&C 및 D&C 염료 시리즈 유래의 레이크, 예컨대 D&C Red 21 알루미늄 레이크, D&C Red 7 갈슘 레이크, 방향성 아조, 인디고이드, 트리페닐메탄, 안쓰라루논 및 잔틴 염색제와 같은 천연 또는 합성의 유기성 염료 등이 사용 가능하다.

[0058] 또한, 상기 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물은 적용되는 형태에 통상적으로 포함되는 용매를 포함하는 것일 수 있으며, 예컨대, 에탄올, 글리세린, 부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 1,2,4-부탄트리에올, 솔비톨에스테르, 1,2,6-헥산트리에올, 벤질알코올, 이소프로판올, 부탄디올, 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 디메틸이소소르비드, N-메틸-2-피롤리돈, 프로필렌카보네이트, 글리세레스-26, 메틸글루세스-20, 이소세틸미리스테이트, 이소세틸옥타노에이트, 옥틸도데실미리스테이트, 옥틸도데칸올, 이소스테아릴이소스테아레이트, 세틸옥타노에이트 및 네오펜틸글리콜디카프레이트 등 중에서 선택된 1 종 이상을 포함할 수 있다. 이러한 용매를 사용하여 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물을 제조하는 경우 용매의 혼합비에 따라 용매에 대한 화합물의 용해도가 조금씩 다르나, 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자라면 제품의 특성에 따라 용매의 종류 및 사용량을 알맞게 선택하여 적용할 수 있다.

[0059] 또한, 상기 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물은 경피 투여시의 경피 투과를 강화하기 위한 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 라우로캡람 유도체 및 올레인산, 모노올레이트 유도체의 에스테르 유도체, 아다팔렌, 트리티노인, 레틴알데하이드, 타자로틴, 살리실산, 아질라익산, 글라이콜산, 에톡시다이글라이콜, 트윈80, 레시틴 올가노겔 등을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 부가적인 기능을 부여하기 위해, 본 발명의 자가포식 활성화 작용 효과를 부여해주는 조성물의 효과를 해치지 않는 범위 내에서 공계면활성제, 계면활성제, 비듬 방지제, 각질 연화제, 혈행 촉진제, 세포 활성화제, 청량제, 보습제, 항산화제, pH 조절제, 정제수 등의 보조 성분들을 첨가할 수 있으며, 적용되는 형태에 따라서 적절한 향료, 색소, 방부제, 부형제 등의 첨가제를 함유할 수 있다.

[0060] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물은 피부, 두피 또는 모발에 경피적으로 적용될 수 있고, 기초화장품, 메이크업 화장품, 바디 제품, 면도용 제품, 모발 제품 등의 모든 화장품 제품의 제조에 사용 가능한 조성물을 의미하는 것으로, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제 함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 또는 스프레이로 제형화된 것일 수 있으나, 그 형태에 특별한 제한이 없다.

[0061] 상세하게는, 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0062] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물의 제형이 파우더 또는스프레이인 경우에는 담체성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄히드록시드, 칼슘실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체성분으로서

용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 에컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜오일, 글리세롤지방족에스테르, 폴리에틸렌글리콜 또는 소르비탄의 지방산에스테르가 이용될 수 있다.

- [0064] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물의 제형이 현탁액인 경우에는 담체성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화이소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌소르비톨에스테르 및 폴리옥시에틸렌소르비탄에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성셀룰로오스, 알루미늄메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물의 제형이 계면활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체성분으로서 지방족알코올설페이트, 지방족알코올에테르설페이트, 설포숙신산모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산아미드에테르설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족알코올, 지방산글리세리드, 지방산디에탄올아미드, 식물성유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화글리세롤지방산에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물이 비누, 계면활성제 함유 클렌징 또는 계면활성제 비함유 클렌징 제형일 경우, 피부에 도포한 후 닦아내거나 떼거나 물로 씻어낼 수도 있다. 구체적인 예로서, 상기 비누는 액상비누, 가루비누, 고형비누 및 오일비누이며, 상기 계면활성제 함유 클렌징 제형은 클렌징폼, 클렌징워터, 클렌징수건 및 클렌징팩이며, 상기 계면활성제 비함유 클렌징제형은 클렌징크림, 클렌징로션, 클렌징워터 및 클렌징겔이며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0067] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 완화 또는 개선용 화장료 조성물 및 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물의 경우, 여드름 원인균에 대한 항균 활성을 갖은 원료(활성제)들을 더 포함함으로써, 항여드름 효과에 시너지를 부여할 수 있다.
- [0068] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물은 살리실산, 피토스핑고신, 아젤라익산 및 이들의 유도체 등에서 선택되는 활성제를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0069] 일 예로, 살리실산을 포함하는 화장료 조성물은 사용 후 피부에 대한 자극을 유발 할 수 있으나, 상기 화학식 1의 화합물과 혼합하여 사용하는 경우 피부에 대한 자극을 현저하게 낮출 수 있어 좋다.
- [0070] 일 예로 피토스핑고신을 상기 화학식 1의 화합물과 혼합하여 사용하는 경우 항여드름 효과에 대한 시너지는 물론 손상된 여드름 피부의 장벽기능을 강화시킴으로써, 보다 효과적으로 여드름 피부를 개선시킬 수 있어 좋다.
- [0071] 일 예로 상기 조성물에 있어서, 상기 활성제는 총중량을 기준으로 0.001 내지 1.0중량%로 사용될 수 있고, 구체적으로 0.001 내지 0.5중량%, 보다 구체적으로 0.01 내지 0.3중량%로 사용될 수 있다.
- [0072] 또한 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 자가포식 활성화 유도 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 여드름 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0073] 바람직하게는 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있으며, 전체 조성물 총중량에 대해 0.001 내지 10중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1중량%일 수 있다.
- [0074] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 제조될 수 있으며, 본 발명의 용어, '약학적으로 허용 가능한 염'이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설포산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설포산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설포산, 벤젠설포산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 주로 경구, 정맥, 복강, 근육 및 피하 투여의 방법으로 사용될 수 있다. 또한, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으나, 그 형태에 특별한 제한이 없다.
- [0076] 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 의학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 첨가제란 생물체를 상당히 자극하지 않고 투여 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 말한다. 또한, 상기 첨가제는 제제의 제

조, 압축성, 외관 및 맛을 향상시킬 수 있으며, 예를 들면, 안정화제, 계면활성제, 활택제, 가용화제, 완충제, 감미제, 기제, 흡착제, 교미제, 결합제, 현탁화제, 경화제, 향산화제, 광택제, 착향제, 향미제, 안료, 코팅제, 습윤제, 습윤조정제, 충전제, 소포제, 청량화제, 저작제, 정전방지제, 착색제, 당의제, 등장화제, 연화제, 유화제, 점착제, 점증제, 발포제, pH조절제, 부형제, 분산제, 봉해제, 방수제, 방부제, 보존제, 용해보조제, 용제, 유동화제 등을 필요에 따라 첨가할 수 있다.

[0077] 일 예로, 경구투여를 위한 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 제제는 적어도 한 가지 이상의 부형제 및/또는 윤활제 등을 포함할 수 있다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 또한, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함될 수 있다.

[0078] 상기 여드름 예방 또는 치료용 약학조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 보다 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물의 투여량은 유효성분을 기준으로 1일 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg으로 하는 것이 좋으나 이에 제한되는 것은 아니다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물의 약학적 투여 형태는 유효성분의 약학적 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

[0079] 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥 내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.

[0080] 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

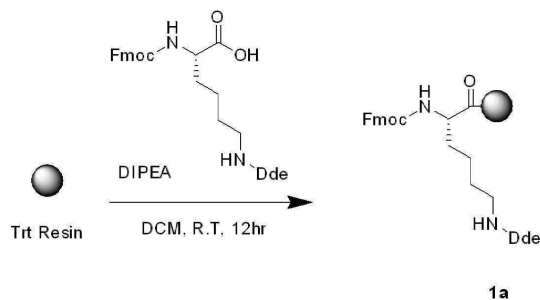
[0081] 본 발명의 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 통상적인 제제로 제형화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 통상적인 제형이라 함은 예를 들면 경구(정제, 캡슐제, 분말제), 구강 내, 혀 밑, 직장 내, 질 내, 비강 내, 국소 또는 비경구(정맥 내, 해면체 내, 근육 내, 피하 및 관 내를 포함) 투여 제형을 일컫는다. 예를 들면, 본 발명에 따른 자가포식 활성화 유도 화합물은 전분 또는 락토오스를 함유하는 정제 형태로, 또는 단독 또는 부형제를 함유하는 캡슐 형태로, 또는 맛을 내거나 색을 띄게 하는 화학 약품을 함유하는 엘릭시르 또는 현탁제 형태로 경구, 구강 내 또는 혀 밑 투여될 수 있다. 액체 제제는 현탁제(예를 들면, 메틸셀룰로오스, 위템솔(witepsol)과 같은 반합성 글리세라이드 또는 행인유(apricot kernel oil)와 PEG-6 에스테르의 혼합물 또는 PEG-8과 카프릴릭/카프릭 글리세라이드의 혼합물과 같은 글리세라이드 혼합물)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 제조된다. 또한, 비경구적으로 예를 들면, 정맥 내, 해면체 내, 근육 내, 피하 및 관내를 통하여 주사되는 경우 무균의 수용액 형태로서 사용하는 것이 가장 바람직하며, 이때 상기 용액은 혈액과의 등장성을 갖기 위하여 다른 물질들(예를 들면 염(salt) 또는 만니톨, 글루코오스와 같은 단당류)를 함유할 수도 있다.

[0082] 바람직하게 본 발명의 일 실시예에 따른 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물은 정제, 필, 캡슐, 과립, 분말, 산제, 액제, 패치제 또는 주사제의 형태로 사용될 수 있다.

[0084] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1] 화합물 1의 합성

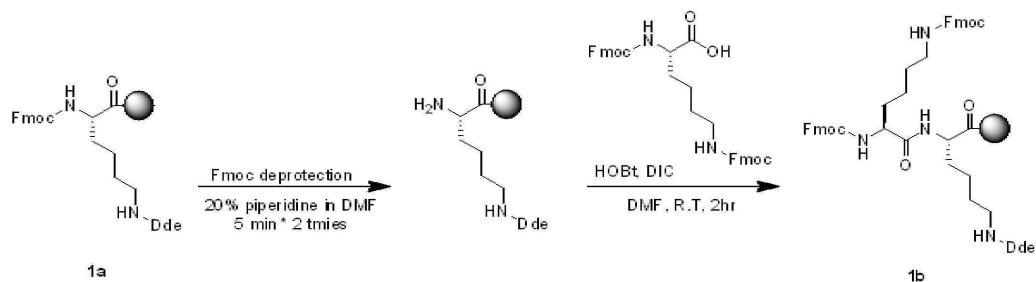
[0087] 실시예 1-1. 화합물 1a 합성



[0088]

[0089] 800ml 의 반응용기에 2-chloro trityl chloride resin (100-200mesh, Novabiochem20g, 1당량)과 Fmoc-Lys(Dde)-OH(α -Fmoc-N ϵ -Dde-L-lysine, α -Fmoc-N ϵ -[1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl]-L-lysine) (21.3g, 2당량) 및 DIPEA(다이이소프로필에틸아민)(29.9ml, 8당량)을 DCM(다이클로로메탄)(700ml)을 넣어 상온에서 12시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조하여 고체상 형태의 화합물 1a(Fmoc-Lys(Dde)-O-2-chloro trityl resin)을 99% 수율로 23g 수득하였다.

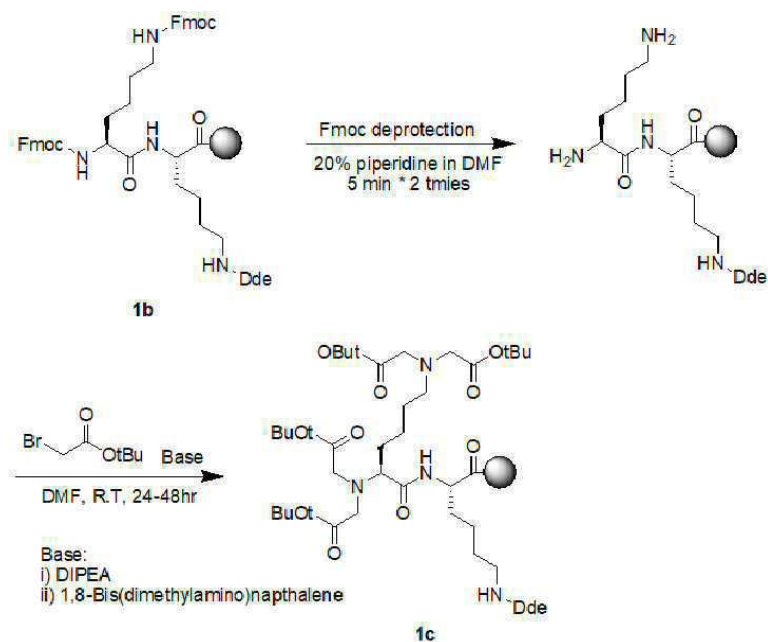
[0090] 실시예 1-2. 화합물 1b 합성



[0091]

[0092] 800ml 의 반응용기에 화합물 1a와 700ml의 20% Piperidine in DMF(디메틸폼아마이드)을 넣고 상온에서 5분간 반응한 후, 여과하여 반응액을 제거하였다. 700ml의 20% Piperidine in DMF(디메틸폼아마이드)을 한번 더 가하고 상온에서 5분간 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조하여 고체상 형태의 Fmoc이 제거된 생성물에 Fmoc-Lys(Fmoc)-OH(47.3g, 4당량)와 HOBt(하이드록시벤조트리아졸)(10.8g, 4당량)그리고 DIC(다이아이소프로필카보다이이미드, N,N'-Diisopropylcarbodiimide)(12.4ml, 4당량)을 600ml의 DMF에 녹여서 가하고 상온에서 4시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조하여 고체상 형태의 화합물 1b(Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys(Dde)-O-2-chloro trityl resin)을 98% 수율로 25g 수득하였다.

[0093] 실시예 1-3. 화합물 1c 합성



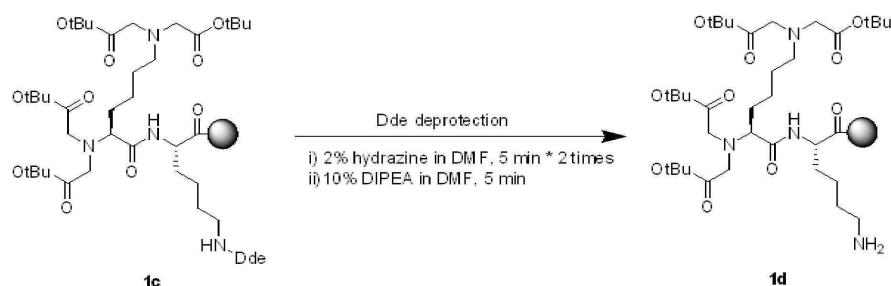
[0094]

[0095]

800ml 의 반응용기에 화합물 1b와 700ml의 20% Piperidine in DMF(디메틸폼아마이드)을 넣고 상온에서 5분간 반응한 후, 여과하여 반응액을 제거하였다. 700ml의 20% Piperidine in DMF(디메틸폼아마이드)을 한번 더 가하고 상온에서 5분간 반응하였다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조하여 고체상 형태의 Fmoc(9-플루오렌닐메톡시카르보닐, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl)이 제거된 생성물에 tert-butyl bromoacetate(59.1ml, 20당량)와 DIPEA(다이이소프로필에틸아민)(69.7ml, 20당량)를 600ml의 DMF(디메틸폼아마이드)에 녹여서 가하고 상온에서 12시간동안 반응하였다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 500ml의 DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 세척하였다. 다시 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene(85.7g, 20당량)와 tert-butyl bromoacetate(59.1ml, 20당량) 및 DIPEA(69.7ml, 20당량)를 600ml의 DMF(디메틸폼아마이드)에 녹여서 첨가하고 상온에서 12시간 동안 반응하였다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공 건조하여 고체상 형태의 화합물 1c(tert-butoxycarbonylmethyl)2-Lys(tert-butoxycarbonylmethyl)2-Lys(Dde)-O-2-chloro trityl resin)을 95% 수율로 31g 수득하였다.

[0096]

실시예 1-4. 화합물 1d 합성

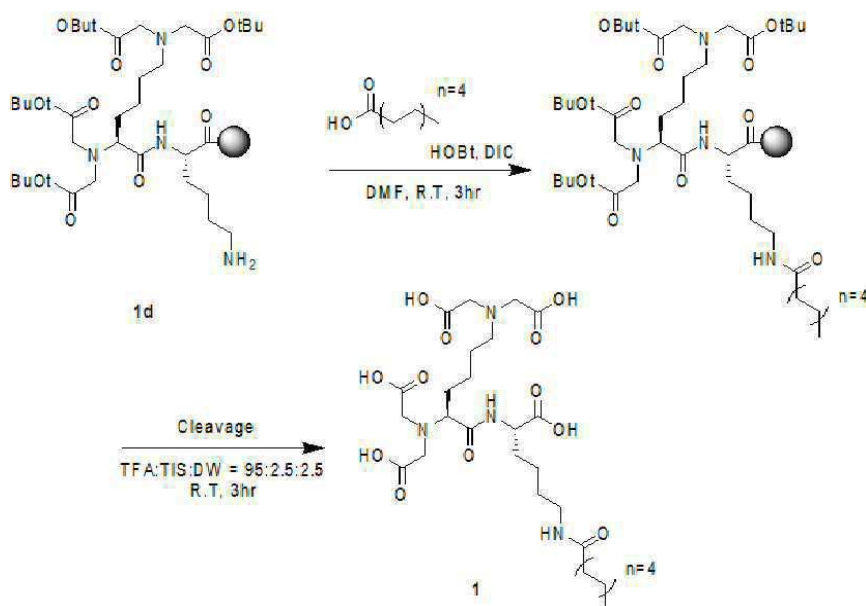


[0097]

[0098]

800ml 의 반응용기에 화합물 1c와 700ml의 2% hydrazine in DMF(디메틸폼아마이드)을 넣어 5분간 상온에서 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 500ml DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 세척하였다. 다시 700ml의 10% DIPEA in DMF를 가하고 상온에서 5분간 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 500ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄), DMF(디메틸폼아마이드)를 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조하여 고체상 형태의 화합물 1d(tert-butoxycarbonylmethyl)2-Lys(tert-butoxycarbonylmethyl)2-Lys(NH2)-O-2-chloro trityl resin)을 99% 수율로 30g 수득하였다.

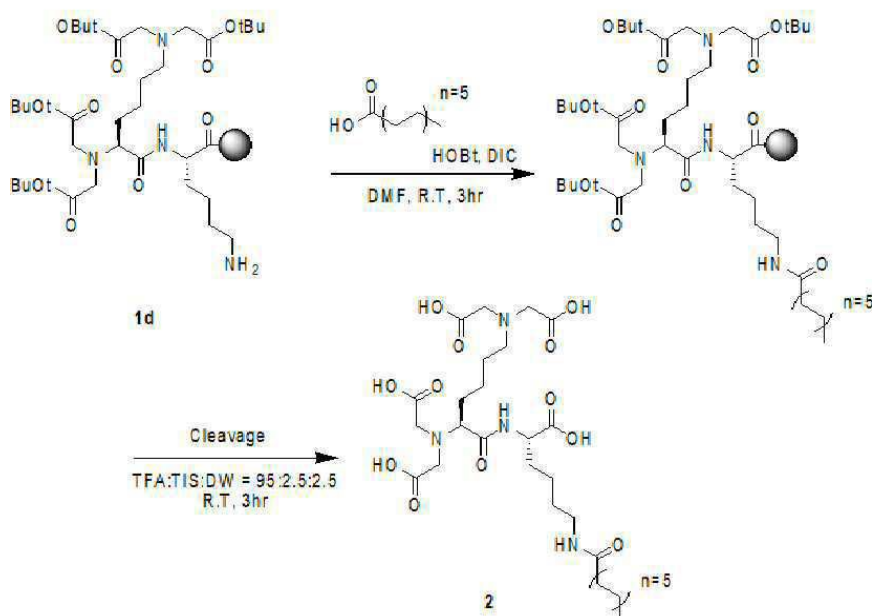
[0099] 실시예 1-5. 보호기 및 Resin 제거반응을 통한 **화합물 1**의 합성



[0100]

[0101] 10ml의 반응용기에 화합물 **1d**(460mg, 1당량)를 넣고, Decanoic acid(275ul, 8당량)와 DIC(다이아이소프로필카보다이이미드, N,N'-Diisopropylcarbodiimide)(248ul, 8당량) 그리고 HOBt(하이드록시벤조트리아졸)(216mg, 8당량)를 5ml의 DMF에 녹여서 첨가하고 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 5ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄)을 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공 건조한 후, 5ml의 cleavage cocktail(trifluoro acetic acid : triisopropylsilane : DW = 95 : 2.5 : 2.5)을 가하고 상온에서 3시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 모으고, 여기에 45ml의 Diethyl ether를 가하여 생성물을 침전시켰다. 원심분리기를 이용하여 고체 생성물을 모으고, 45ml의 Diethyl ether로 2회 세척하였다. 얻어진 고체 생성물을 Prep-HPLC (column C18, 10um, 250mm X 22mm) 이용하여 정제한 후, 동결 건조하여 화합물 **1**(LC-Mass로 측정된 분자량: 660.36)을 66% 수율로 79mg 수득하였다.

[0102] [실시예 2] 화합물 2의 합성



[0103]

[0104] 10ml의 반응용기에 화합물 **1d**(460mg, 1당량)를 넣고, Dodecanoic acid(320ul, 8당량)와 DIC(248ul, 8당량) 그리고 HOBt(하이드록시벤조트리아졸)(216mg, 8당량)를 5ml의 DMF(디메틸아마이드)에 녹여서 첨가하고 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 제거하고, 합성된 레진을 각각 5ml의 DCM(다이클로로메탄)과 MeOH(메탄올), DCM(다이클로로메탄)을 이용하여 순차적으로 세척하였다. 진공건조한 후, 5ml의 cleavage

cocktail(trifluoro acetic acid : triisopropylsilane : DW = 95 : 2.5 : 2.5)을 가하고 상온에서 3시간 동안 반응시켰다. 여과하여 반응액을 모으고, 여기에 45ml의 Diethyl ether를 가하여 생성물을 침전시켰다. 원심분리기를 이용하여 고체 생성물을 모으고, 45ml의 diethyl ether로 2회 세척하였다. 얻어진 고체 생성물을 Prep-HPLC (column C18, 10um, 250mm X 22mm) 이용하여 정제 한 후, 동결건조하여 화합물 2(LC-Mass로 측정한 분자량: 688.81)을 62% 수율로 72mg 수득하였다.

[0105] **[실시예 3] 본 발명의 화합물 1과 화합물 2에 의한 자가포식 활성 증가**

[0106] 본 발명의 화합물 1과 화합물 2의 처리에 의한 세포 내 자가포식 활성 증가를 분석하기 위해 LC3(light chain 3) 단백질에 대한 western blot을 수행하였다. 구체적인 실험 방법으로 사람 유래의 표피각질세포인 HEKa (Human Epidermal keratinocytes, adult) 세포를 배양용 12well plate 에 5×10^4 개의 세포 수로 일정하게 분주하여 EpiLife 배지(1x Human keratinocyte Growth supplement, 1X antibiotics)에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이터에서 배양하였다. 사람섬유아세포인 HDF (Human dermal fibroblast)는 배양용 12well plate에 5×10^4 개의 세포 수로 일정하게 분주하여 DF-1배지 (Dermal Fibroblast Growth Medium, Zenbio)에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이터에서 배양하였다.본 발명의 화합물 1과 화합물 2 그리고 각각의 화합물에 대한 Lipid를 10mM의 농도로 DMSO에 녹여 농축액으로 하고,이를 배지로 희석하여 20 uM의 농도로 희석한 후 각 well에 500 uL의 배지가 우선 들어있는 상태에 희석액을 500 uL 씩 넣어 처리한 후 일정 시간 동안 배양하고, 배양 종료 후 배지를 제거하고 SDS sample buffer로 세포를 파쇄 후 SDS-PAGE gel 전기영동으로 각 단백질을 분리하고, PVDF (Polyvinylidene difluoride) membrane에 이동시킨 후 블로킹 버퍼를 이용해 비특이적 결합을 없애고, LC3단백질에 대한 항체 및 이에 대한 HRP 결합된 이차항체(anti-rabbit IgG HRP, Sigma)를 반응시킨 후 ECL prime kit(Amersham pharmacia)를 이용한 Enhanced chemiluminescence(ECL) 반응을 시켜, ChemiDoc (UVITEC)분석을 수행하였다.

[0107] 그 결과를 도 1의 (A), (B)에 나타내었으며, 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 1과 화합물 2에서 LC3-II(Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)의 생성이 증가되는 것을 확인하였다. 반면 카프릭산과 로릭산의 경우는 LC3-II의 생성이 증가되지 않는 것으로 보아, LC3-II 생성 증가는 지방산에 의한 것이 아닌 화합물 1과 2에 의한 것임을 확인할 수 있었다.

[0108] **[실시예 4] 본 발명의 화합물 1과 화합물 2에 의한 여드름 원인균으로부터 유발된 염증성 사이토카인 IL-8의 분비 감소**

[0109] 본 발명의 화합물 1 또는 화합물 2의 처리에 의한 염증성 사이토카인 IL-8(interleukin 8)의 분비 감소를 비교 분석하기 위해 여드름 원인균으로 프로피오니박테리움 아크네스(Propionibacterium acnes)를 세포에 처리한 후 IL-8에 대한 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 분석을 수행하였다.

[0110] 구체적인 실험방법으로 인간 표피 각질형성세포인 HaCaT는 배양용 12well plate 에 5×10^4 개의 세포 수로 일정하게 분주하여 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Media, Gibco BRL)에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이터에서 배양하였다. 배양 후 각 well에 프로피오니박테리움 아크네스를 1×10^8 CFU/ml을 처리하여 염증 반응을 유도하면서, 본 발명의 화합물 1 또는 화합물 2 각각을 100 uM의 농도로 추가 처리한 후 24시간 배양하고, 배양 종료 후 배지를 모은 후 IL-8에 대한 ELISA 분석을 수행하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0111] 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 1과 화합물 2를 처리한 경우에는 프로피오니박테리움 아크네스 처리에 의해 발현 및 분비가 증가되는 IL-8(interleukin-8)이 화합물 1과 2에 의해서 감소하는 것으로 확인하였다. 이에 본 발명의 상기 화학식 1과 화학식 2의 화합물이 여드름 원인균에 의한 염증 완화, 치료 및 예방에 매우 효과적으로 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0112] **[실시예 5] 본 발명의 화합물 1과 화합물 2에 의한 TNF-α로부터 유발된 염증성 사이토카인 IL-8의 분비 감소**

[0113] 본 발명의 화합물 1또는 화합물 2의 처리에 의한 염증성 사이토카인 IL-8(interleukin 8)의 분비 감소를 비교 분석하기 위해 TNF-α(Tumor necrosis factor-α)세포에 처리한 후 IL-8에 대한 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 분석을 수행하였다.

[0114] 구체적인 실험방법으로 사람 유래의 표피각질세포인 HEKa cell(Human Epidermal keratinocytes, adult)세포를 배양용 24 well plate에 5×10^4 개의 세포 수로 일정하게 분주하여 (1x Human keratinocyte Growth

supplement, 1X antibiotics)EpiLife에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이터에서 배양하였다.

[0115] 배양 후 각 well에 TNF- α (Tumor necrosis factor- α)를 각각 처리하여 염증 반응을 유도하면서, 본 발명의 화합물 1과 화합물 2 그리고 각각의 Lipid를 10uM의 농도로 추가 처리한 후 일정시간 동안 배양하고, 배양 종료 후 배지를 모은 후 각 IL-8에 대한 ELISA 분석을 수행하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0116] 그 결과를 도 3에 보면 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 1과 화합물 2를 처리한 경우에는 TNF- α 처리에 의해 발현 및 분비가 증가되는 IL-8(interleukin-8)이 화합물 1과 화합물 2에 의해서 감소하는 것으로 확인하였다.

[0117] 반면, 카프릭산과 로릭산을 처리한 경우는IL-8의 발현 및 분비가 감소하지 않는 것으로 보아, IL-8 발현 및 분비 감소는 지방산에 의한 것이 아닌 화합물 1과 화합물 2에 의한 것임을 확인할 수 있었다.

[실시예 6] 본 발명의 화합물 1과 화합물 2에 의한 염증신호전달인자 NF- κ B발현 억제

[0119] NF- κ B는 면역기능, 염증반응, 세포성장 등에 관여하는 전사인자로서 여드름 원인균, 프로피오니박테리움 아크네스에 의한 염증 유발은 NF- κ B의 활성화와 밀접한 관련이 있다. NF- κ B는 p50 (NF-B1), p52 (NF-B2), p65 (Rel-A), c-Rel 등이 결합한 형태로 존재하는데, 주로 NF- κ B는 p65 써브유니트의 인산화과정을 많이 관찰한다. 여드름 원인균, 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유도된 NF- κ B 발현의 저해 여부를 분석하기 위해 본 발명의 화합물 1및 화합물 2를 세포에 처리한 후 NF- κ B 발현정도를 Western blot으로 확인하였다.

[0120] 구체적인 실험방법으로 인간 표피 각질형성세포인 HaCaT는 배양용 12well plate 에 5 X 10⁴ 개의 세포 수로 일정하게 분주하여DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Media, Gibco BRL)에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐베이터에서 배양하였다. 배양 후 각 well에 여드름 원인균, 프로피오니박테리움 아크네스를 1x10⁸ CFU/ml을 처리하여 염증 반응을 유도하면서, 본 발명의 화합물 1을 10 uM의 농도로 추가 처리한 후 1시간 배양하고, 배양 종료 후 배지를 제거하고 SDS sample buffer로 세포를 파쇄 후 SDS-PAGE gel 전기영동으로 각 단백질을 분리하고, PVDF (Polyvinylidene difluoride) membrane에 이동시킨 후 블로킹 버퍼를 이용해 비특이적 결합을 없애고, p65, p-p65 에 대한 항체 및 이에 대한 HRP 결합된 이차항체(anti-rabbit IgG HRP, Sigma)를 반응시킨 후 ECL prime kit(Amersham pharmacia)를 이용한 Enhanced chemiluminescence(ECL) 반응을 시켜, ChemiDoc (UVITEC)분석을 수행하였다.

[0121] 그 결과를 도 4에 나타내었으며, 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 1및 화합물 2를 처리한 경우에는 프로피오니박테리움 아크네스 처리에 의해 증가된 p65 인산화가 화합물 1및 화합물 2에 의해 현저히 감소되는 것을 확인할 수 있었다.

[실시예 7] 본 발명의 화합물 1 및 화합물 2에 의한 MAPK 인산화 억제

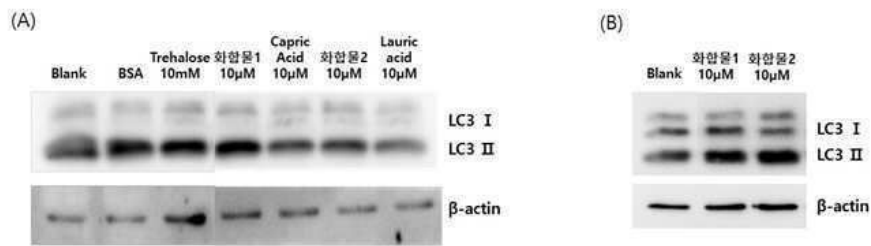
[0123] MAPK는 염증매개체의 주요 조절자로 알려져 있으므로, p38, ERK1/2 및 JNK의 인산화를 분석하여 화합물 1 및 화합물 2의 효과를 알아보기 위해 Western blot을 수행하였다.

[0124] 구체적인 실험방법으로 인간 표피 각질형성세포인 HaCaT는 배양용 12well plate 에 5 X 10⁴ 개의 세포 수로 일정하게 분주하여 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Media, Gibco BRL)에서 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 조건으로 인큐인큐베이터에서 배양하였다. 배양 후 각 well에 TNF- α (Tumor necrosis factor- α)/IFN- γ (interferon- γ)를 각각 처리하여 염증반응을 유도하면서, 본 발명의 화합물 1과 2를 100uM의 농도로 추가 처리한 후 일정시간 동안 배양하고, 배양 종료 후 배지를 제거하고 SDS sample buffer로 세포를 파쇄 후 SDS-PAGE gel 전기영동으로 각 단백질을 분리하고, PVDF (Polyvinylidene difluoride) membrane에 이동시킨 후 블로킹 버퍼를 이용해 비특이적 결합을 없애고, p-JNK, p-p38, p-ERK 단백질에 대한 항체 및 이에 대한 HRP 결합된 이차항체(anti-rabbit IgG HRP, Sigma)를 반응시킨 후 ECL prime kit(Amersham pharmacia)를 이용한 Enhancedchemiluminescence(ECL) 반응을 시켜, ChemiDoc (UVITEC)분석을 수행하였다.

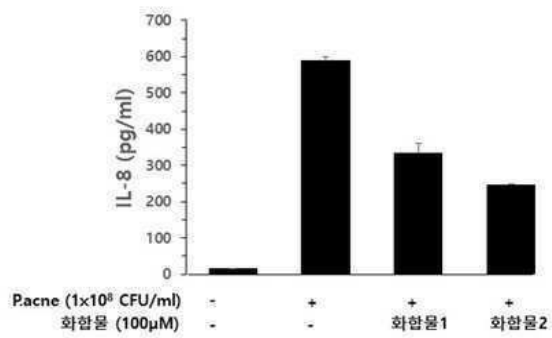
[0125] 그 결과를 도 5에 나타내었으며, 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 1과 화합물 2를 처리한 경우에는 TNF- α /IFN- γ 처리에 의해 증가된 P38, ERK 인산화가 화합물 1과 화합물 2에 의해 감소되는 것을 확인할 수 있었다.

도면

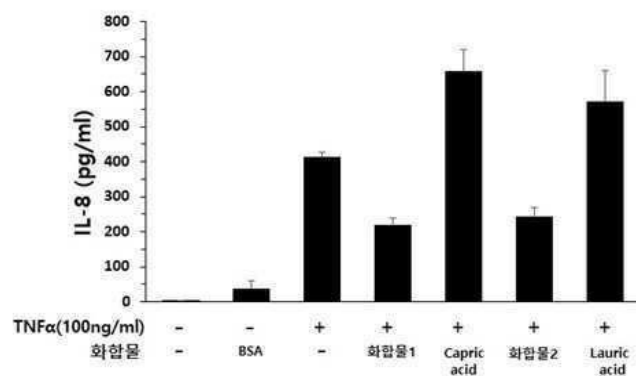
도면1



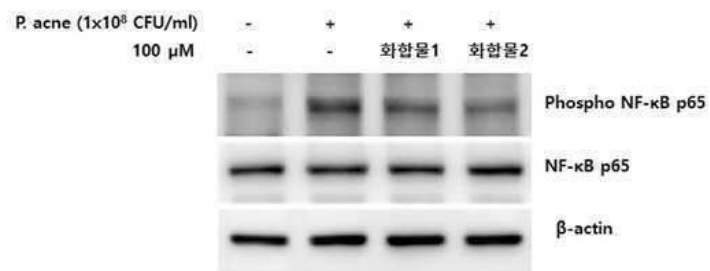
도면2



도면3



도면4



도면5

