

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 2월 14일 (14.02.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/022236 A2

- (51) 국제특허분류:
C07C 235/46 (2006.01) A61K 8/42 (2006.01)
C07C 235/48 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/006200
- (22) 국제출원일: 2012년 8월 3일 (03.08.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0078309 2011년 8월 5일 (05.08.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): (주) 아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 140-777 서울특별시 용산구 한강로 2가 181, Seoul (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 주영협 (JOO, Yung Hyup) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 백홍수 (BAEK, Heung Soo) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이창석 (LEE, Chang Seok) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 최수정 (CHOI, Soo Jeong) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 노호식 (RHO, Ho Sik) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 박미영 (PARK, Mi Young) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 신송석 (SHIN, Song Seok) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 임경민 (LIM, Kyung Min) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 박영호 (PARK, Young Ho) [KR/KR]; 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 김순영 (KIM, Sun-young); 110-727 서울특별시 종로구 수송동 80-6 석탄회관빌딩 10층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:
— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))



WO 2013/022236 A2

(54) Title: NOVEL BENZOIC ACID AMIDE COMPOUND

(54) 발명의 명칭 : 신규 벤조산아미드 화합물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel benzoic acid amide derivative compound, isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, prodrugs thereof, hydrates thereof, or solvates thereof. The novel compound has excellent skin whitening effects.

(57) 요약서: 본 발명은 신규 벤조산아미드 유도체 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 개시한다. 상기 신규 화합물 등은 뛰어난 피부 미백 효과를 가진다.

명세서

발명의 명칭: 신규 벤조산아미드 화합물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규 벤조산아미드 화합물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 멜라닌은 표피층에서 자외선을 차단하여 진피 아래 피부 기관을 보호하고, 생체 자유 라디칼을 흡수함으로써 피부를 보호하는 역할을 한다. 또한 멜라닌은 피부의 색깔을 결정하는 주요 인자이므로, 과잉으로 존재하는 경우 기미, 주근깨, 점 등 피부 색소 침착의 원인이기도 하다.
- [3] 멜라닌은 피부의 기저층에 존재하는 멜라노사이트에서 만들어지는데, 자외선이나 염증 등의 자극에 의해서 생성이 촉진된다고 알려져 있다. 따라서 외부 자극을 줄이고 신호 전달을 차단하거나, 멜라닌 생성 효소인 티로시나제의 합성 억제 또는 활성 저해를 통해 멜라닌의 생성을 감소시킬 수 있다.
- [4] 현재 코지산, 하이드로퀴논, 알부틴, 아젤라익산, 알로에신, 4-부틸레소시놀, 레스베라트롤, 세라마이드, 스펡고신-1-인산, 스펡고실포스포릴콜린 등이 티로시나제의 분해를 촉진하거나 당화를 조절하여 멜라닌 생성을 조절할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 이들은 만족스럽지 않은 미백 효과, 낮은 안정성, 피부 자극 때문에 그 활용도가 높지 않다. 따라서 우수한 미백 효과를 가지면서도 부작용이 적은 물질의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

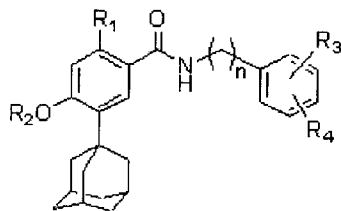
- [5] 본 발명은 신규 벤조산아미드 유도체 화합물을 제공하고자 한다. 또한 본 발명은 피부 미백 효과를 나타내는 벤조산아미드 유도체 화합물을 포함하는 조성물을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [6] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1의 구조를 포함하며,

[7] [화학식 1]

[8]



- [9] 상기 화학식 1에서

- [10] R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시, C_1 내지 C_5 알콕시, C_3 내지 C_6 시클로알콕시, 아릴옥시 및 C_1 내지 C_5 할로알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고,

- [11] R_2 는 수소, C_1 내지 C_5 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 및 C_1 내지 C_5 할로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며,
- [12] n 은 1 내지 5에서 선택된 정수인 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [13] 본 발명의 다른 일측면은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [14] 본 발명의 일측면에 따른 신규 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은 멜라닌 생성을 억제하고 티로시나제 활성을 저해하여 우수한 피부 미백 효과를 가진다.

발명의 실시를 위한 형태

- [15] 본 발명자들은 향상된 피부 미백 효과를 가짐과 동시에 부작용이 적은 물질을 개발하고자, 카지놀(kazinol)을 기본 골격으로 하여 폴리히드록시 벤조산아미드 유도체 화합물들을 합성하였고, 그 중 아다만탄(adamantane)기를 치환체로 가지는 화합물들이 우수한 멜라닌 생성 억제 효과 및 티로시나제 활성 저해 효과를 나타내는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하게 되었다. 이러한 우수한 멜라닌 생성 억제 효과 및 티로시나제 활성 저해 효과는 아다만탄기가 가지는 친유성 증가에 의한 흡수력 향상에 기인하는 것으로 여겨진다.

[16]

[17] 정의

- [18] 본 명세서에서 "피부"라 함은, 동물의 체표를 덮는 조직을 의미하는 것으로서, 얼굴 또는 바디 등의 체표를 덮는 조직뿐만 아니라, 두피와 모발을 포함하는 최광의의 개념이다.

[19]

- [20] 본 명세서에서 "알킬"은 1개의 포화 지방족 탄화수소 사슬을 의미한다. 탄화수소 사슬은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 본 발명의 일측면에서 "알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자(C_1 내지 C_5 알킬)를 가질 수 있고, 다른 일측면에서 1 내지 4개의 탄소 원자(C_1 내지 C_4 알킬)를 가질 수 있으며, 또 다른 일측면에서 1 내지 3개의 탄소 원자(C_1 내지 C_3 알킬)를 가질 수 있다. 구체적으로 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 t-아밀을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [21] 본 명세서에서 "알콕시"는 -OR 기를 의미하고, 여기서 R은 상기에서 정의된 알킬기를 의미한다. 구체적으로 "알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시 또는 1,2-디메틸부톡시 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

- [22] 본 명세서에서 "시클로알킬"은 시클릭 포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. C 숫자는 고리를 형성하는 탄소 원자의 수에 상응하여 주어졌으므로, 시클로알킬기와 함께 언급하였다. 예컨대 "C₃ 내지 C₆ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 형성 C 원자를 갖는 시클로알킬을 의미한다. 본 발명의 일측면에서, "시클로알킬"의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 다른 일측면에서, "시클로알킬"기는 하나 이상의 알킬기, 예컨대, C₁ 내지 C₆ 알킬기, 구체적으로 C₁ 내지 C₃ 알킬기, 더 구체적으로 메틸기로 치환될 수 있다. "시클로알킬"이 하나 이상의 치환기를 갖는다면 이들 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [23] 본 명세서에서 "시클로알콕시"는 -OR 기를 의미하며, 여기서 R은 상기에서 정의된 "시클로알킬" 기를 의미한다.
- [24] 본 명세서에서 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함한다. 본 발명의 일측면에서 할로기는 플루오로 또는 클로로일 수 있다.
- [25] 본 명세서에서 "할로알킬"은 동일하거나(예를 들어 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸) 상이한 하나 이상의 할로젠으로 치환된, 상기에서 정의된 "알킬"기를 포함한다.
- [26] 본 명세서에서 "아릴"은 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. "아릴" 기의 예로 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐 또는 트라센을 들 수 있으며, 이 중 페닐이 바람직할 수 있다.
- [27] 본 명세서에서 "히드록시"는 라디칼 -OH를 의미한다.
- [28]
- [29] 본 명세서에서 "이성질체"는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른 이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.
- [30] 본 명세서에서 "본래 순수(essentially pure)"란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체와 관련하여 사용한 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체를 예로 들 수 있는 구체적인 화합물이 약 90% 이상, 구체적으로 약 95% 이상, 더 구체적으로 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 구체적으로 약 99% 이상, 보다 더욱 더 구체적으로 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.
- [31] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능"이란 통상의 의약적 복용량(medicinal dosage)으로 이용할 때 상당한 독성 효과를 피함으로써, 동물, 더 구체적으로는 인간에게 사용할 수 있다는 정부 또는 이에 준하는 규제 기구의 승인을 받을 수 있거나 승인받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는

것을 의미한다.

- [32] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일측면에 따른 염을 의미한다. 상기 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 시클로펜테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산, 2-히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페르산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 류콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.
- [33] 본 명세서에서 "프로드럭(prodrug)"은 어떤 약물을 화학적으로 변화시켜 물리적, 화학적 성질을 조절한 약물을 의미하며, 그 자체는 생리 활성을 나타내지 않지만 투여 후 체내에서 화학적 혹은 효소의 작용에 의해 원래의 약물로 바뀌어 약효를 발휘할 수 있다.
- [34] 본 명세서에서 "수화물(hydrate)"은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.
- [35] 본 명세서에서 "용매화물"은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.
- [36]
- [37] 발명의 상세한 설명
- [38] 본 발명의 일측면은 상기 화학식 1의 구조를 포함하며, 화학식 1에서
- [39] R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시, C_1 내지 C_3 알콕시, C_3 내지 C_6 시클로알콕시, 아릴옥시 및 C_1 내지 C_3 할로알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고,
- [40] R_2 는 수소, C_1 내지 C_3 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 및 C_1 내지 C_3 할로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며,
- [41] n 은 1 내지 3에서 선택된 정수인 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [42] 본 발명의 다른 일측면에서, R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시 및 C_1 내지 C_3 알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택될 수 있으며, R_2 는 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬일 수 있고, n 은 1 또는 2일 수 있다.
- [43] 본 발명의 또 다른 일측면에서, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은

- [44] 5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 [45] 5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,
 [46] 5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 [47] 5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,
 [48] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤조산아미드,
 [49] 5-아다만탄-1-일-2-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 [50] 5-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-2,4-디메톡시-벤조산아미드,
 [51] 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 [52] 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,
 [53] 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디메톡시-벤조산아미드,
 [54] 3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드,
 [55] 3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드,
 [56] 3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-히드록시-벤조산아미드,
 [57] 3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 [58] 3-아다만탄-1-일-4-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤조산아미드,
 [59] 3-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 [60] 3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드,
 [61] 3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드,
 [62] 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 [63] 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 [64] 5-아다만탄-1-일-N-(3,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드 및
 [65] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-(3-히드록시-5-메톡시벤질)-벤조산아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 것을 포함한다.

[66]

[67] 본 발명의 일측면은 i) 산 촉매 하에서 히드록시벤조산과 아다만탄 화합물을 반응시켜 아다만타닐-히드록시 벤조산을 합성하는 단계;

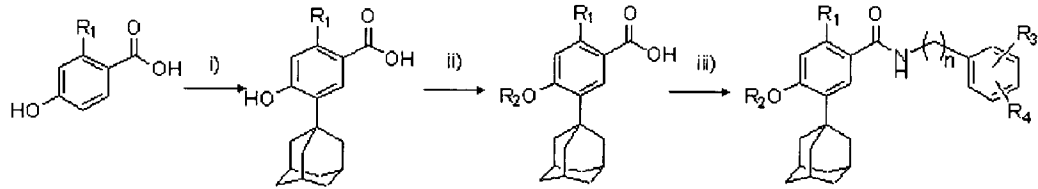
[68] ii) 아다만타닐-히드록시 벤조산과 알킬설페이트를 반응시켜 아다만타닐-알콕시 벤조산을 합성하는 단계; 및

[69] iii) 아다만타닐 알콕시 벤조산과 히드록시기가 치환된 알킬페닐아민을 반응시켜 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물을 합성하는 단계를 포함하는 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물 제조 방법을 제공한다.

[70] 본 발명의 일측면에 따른 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물 제조 방법은 아래 반응식 1로 도식화될 수 있다.

[71] [반응식 1]

[72]



[73] 상기 반응식 1에서

[74] R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시, C_1 내지 C_5 알콕시, C_3 내지 C_6 시클로알콕시, 아릴옥시 및 C_1 내지 C_5 할로알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고,

[75] R_2 는 수소, C_1 내지 C_5 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 및 C_1 내지 C_5 할로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며,

[76] n 은 1 내지 5에서 선택된 정수이다.

[77] 본 발명의 다른 일측면에 따른 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물 제조 방법은 i) 산 촉매 존재 하에 디히드록시 벤조산과 아다만탄 화합물을 반응시켜 아다만타닐-디히드록시 벤조산을 합성하는 단계;

[78] ii) 수산화염 존재 하에 아다만타닐-디히드록시벤조산과 디알킬설페이트를 반응시켜 아다만타닐-히드록시-알콕시 벤조산 또는 아다만타닐-디알콕시 벤조산을 합성하는 단계; 및

[79] iii) 아다만타닐-히드록시-알콕시 벤조산 또는 아다만타닐-디알콕시 벤조산과 히드록시기가 치환된 벤질아민 또는 펜에틸아민을 반응시켜 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물을 합성하는 단계를 포함할 수 있다.

[80] 본 발명의 또 다른 일측면에 따른 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물 제조 방법은 i) 디클로로메탄 용매에서 초산과 황산 촉매 존재 하에 2,4-디히드록시 벤조산과 1-아다만타놀을 상온에서 반응시켜 5-아다만타닐-2,4-디히드록시 벤조산을 합성하는 단계;

[81] ii) 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 존재 하에 5-아다만타닐-2,4-디히드록시 벤조산과 디메틸설페이트를 반응시켜 5-아다만타닐-2-히드록시-4-메톡시 벤조산 또는 5-아다만타닐-2,4-디메톡시 벤조산을 합성하는 단계; 및

[82] iii) N-히드록시석신이미드(HOSu), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 존재 하에 5-아다만타닐-2-히드록시-4-메톡시 벤조산 또는 5-아다만타닐-2,4-디메톡시 벤조산과 히드록시기가 치환된 벤질아민 또는 펜에틸아민을 반응시켜 아다만탄기가 치환된 벤조산아미드 화합물을 합성하는 단계를 포함할 수 있다.

[83]

[84] 본 발명의 일측면은 상기의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다. 상기의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은

멜라닌 생성을 억제하고 티로시나제의 활성을 저해하여 우수한 피부 미백 효과를 나타낼 수 있다.

[85] 본 발명의 일측면에 따른 조성물은 조성물 전체 중량을 기초로 0.01 중량% 내지 20 중량%, 구체적으로 0.1 중량% 내지 10 중량%, 더 구체적으로 0.5 중량% 내지 5 중량%의 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 범위로 포함하는 경우 본 발명의 의도한 효과를 나타내기에 적절할 뿐만 아니라, 조성물의 안정성 및 안전성을 모두 만족할 수 있으며, 비용 대비 효과의 측면에서도 상기 범위로 포함하는 것이 적절할 수 있다. 구체적으로 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러, 이의 수화물 또는 이의 용매화물이 0.01 중량% 미만인 경우 충분한 피부 미백 효과를 얻을 수 없고, 20 중량%를 초과하는 경우 비용 대비 효과가 낮아 바람직하지 않을 수 있다.

[86]

[87] 본 발명의 일측면은 상기의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 외용제용 조성물을 제공한다. 본 발명의 다른 일측면은 상기의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 화장료 조성물을 제공한다. 상기 화장료 조성물은 우수한 피부 미백 효과를 나타낼 수 있으며, 구체적으로 기미, 주근깨, 점, 피부 색소 침착을 개선 또는 예방할 수 있다.

[88] 본 발명에 따른 화장료 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 용액, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 유상에 수상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 고체, 겔, 분말, 페이스트, 포말(foam) 또는 에어로졸 조성물의 제형으로 제공될 수 있다. 이러한 제형의 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[89] 본 발명에 따른 화장료 조성물은 상기한 물질 이외에 주 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서, 바람직하게는 주 효과에 상승 효과를 줄 수 있는 다른 성분들을 포함할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 화장료 조성물의 피부 미백 효과를 상승시킬 수 있는 알부틴, 아스코르브산 유도체를 더 포함할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 화장료 조성물은 보습제, 에몰리언트제, 계면 활성제, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, pH 조정제, 유기 및 무기 안료, 향료, 냉감제 또는 제한(制汗)제를 더 포함할 수 있다. 상기 성분의 배합량은 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 당업자가 용이하게 선정 가능하며, 그 배합량은 조성물 전체 중량을 기준으로 0.01 내지 5 중량%, 구체적으로 0.01 내지 3 중량%일 수 있다.

[90]

[91] 본 발명의 일측면은 상기의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용

가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 뛰어난 피부 미백 효과를 나타낼 수 있으며, 구체적으로 기미, 주근깨, 점, 피부 색소 침착을 개선 또는 치료할 수 있다.

[92] 본 발명의 일측면에 따른 약학 조성물은 경구, 비경구, 직장, 국소, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 등으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 제형은 정제(錠劑), 환제(丸劑), 연질 및 경질 캡슐제, 과립제(顆粒劑), 산제, 세립제, 액제, 유탁제(乳濁濟) 또는 펠렛제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위한 제형은 용액제, 현탁제, 유액제, 겔, 주사제, 점적제, 좌제(坐劑), 패취 또는 분무제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 제형은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 계면활성제, 부형제, 수화제, 유화 촉진제, 현탁제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제, 착색제, 향신료, 안정화제, 방부제, 보존제 또는 기타 상용하는 보조제를 적당히 사용할 수 있다.

[93] 본 발명의 일측면에 따른 약학 조성물의 유효 성분은 투여 받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 이의 1일 투여 용량은 예를 들어 0.1mg/kg/일 내지 100mg/kg/일, 보다 구체적으로는 5 mg/kg/일 내지 50 mg/kg/일이 될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[94]

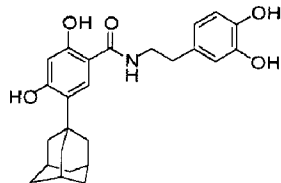
[95] 이하, 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.

[96]

[97] [실시예 1]

5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[98]



[99] (1) 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산의 제조

[100] 2,4-디히드록시벤조산(9.24g)과 1-아다만타놀(9.14g)을

디클로로메탄(200mL)에 녹여 교반한다. 이에 초산(17.1mL)에 진한

황산(3.3mL)을 혼합하여 적가한 후 상온에서 12시간 동안 교반한다. 교반한 혼합

용액에 물(200mL)을 넣고 용액의 pH가 6이 되도록 중탄산나트륨을 가한다. 생성된 고체를 여과하여 미색 고체의 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 8.82g을 수득한다.

[101] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.40(brs, 1H), 10.17(s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.27(s, 1H), 2.00(s, 9H), 1.70(s, 6H).

[102]

[103] (2)

5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[104] (1)에서 수득한 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산(0.606g), N-히드록시석신이미드(0.24g), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(0.43g)를 다이옥산(10mL)에 녹여 12시간 교반한다. 생성된 고체를 여과하여 여과액을 도파민브롬산염(0.54g), 중탄산나트륨(0.18g), 물(2mL)의 혼합 용액에 적가하고 50°C에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 끝난 후 용액의 온도를 상온으로 내린 뒤 10% HCl 용액으로 중화하고 에틸아세테이트(50mL)로 씻는다. 유기 용액층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 감압 농축한 후, 관크로마토그래피에서 분리하여 흰색 고체의 목적물 0.2g을 수득한다.

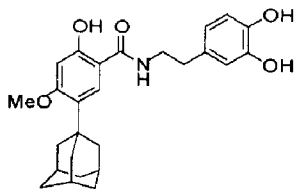
[105] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.63(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.58(m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.63(m, 2H), 6.47(d, 1H, J=7.5Hz), 6.25(s, 1H), 3.32(m, 2H), 2.63(t, 2H, J=7.2Hz), 2.03(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[106]

[107] [실시예 2]

5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[108]



[109] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신

5-아다만탄-1-일-2-히드록시-4-메톡시벤조산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.12g을 수득한다.

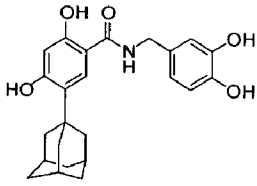
[110] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.89(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.70(m, 1H), 8.65(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62(m, 2H), 6.45(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.36(m, 2H), 2.64(t, 2H, J=7.2Hz), 2.01(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[111]

[112] [실시예 3]

5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[113]



[114] 도파민 대신 3,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.09g을 수득한다.

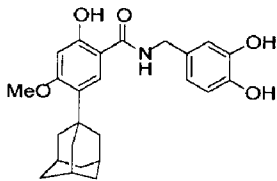
[115] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.74(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.98(m, 1H), 8.85(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.67(m, 2H), 6.56(d, 1H, J=7.8Hz), 6.26(s, 1H), 4.28(d, 2H, J=5.4Hz), 2.03(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[116]

[117] [실시예 4]

5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[118]



[119] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시 벤조산 대신

5-아다만탄-1-일-2-히드록시-4-메톡시벤조산을, 그리고 도파민 대신 3,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.17g을 수득한다.

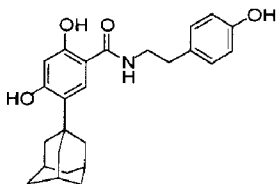
[120] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.99(s, 1H), 9.09(m, 1H), 8.85(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67(m, 2H), 6.57(d, 1H, J=8.1Hz), 6.43(s, 1H), 4.30(d, 2H, J=5.4Hz), 3.79(s, 3H), 2.00(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[121]

[122] [실시예 5]

5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤조산아미드의 제조

[123]



[124] 도파민 대신 티라민(tyramine)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.2g을 수득한다.

[125] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.59 (s, 1H), 9.91(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.60(s, 1H),

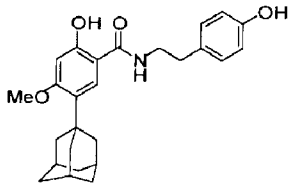
7.38 (s, 1H), 7.02(d, 2H, J=8.1Hz), 6.68(d, 2H, J=8.1Hz), 6.25(s, 1H), 3.37(m, 2H), 2.70(t, 2H, J=7.2Hz), 2.03(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[126]

[127] [실시예 6]

5-아다만탄-1-일-2-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[128]



[129] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시 벤조산 대신

5-아다만탄-1-일-2-히드록시-4-메톡시벤조산을, 그리고 도파민 대신 티라민(tyramine)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 미색 고체의 목적물 0.15g을 수득한다.

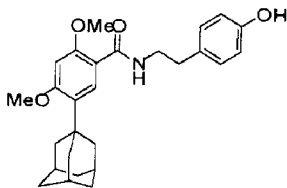
[130] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 12.85(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.70(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.02(d, 2H, J=8.1Hz), 6.68(d, 2H, J=8.1Hz), 6.41(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.39(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.00(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[131]

[132] [실시예 7]

5-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-2,4-디메톡시-벤조산아미드의 제조

[133]



[134] 5-아다만탄-1-일-2,4-디메톡시벤조산(0.32g)을 디클로로메탄(5mL)에 녹이고 티오닐클로라이드(0.08ml)을 가한 후 3시간 동안 가온 환류하였다. 상온으로 온도를 내리고 감압 농축한 뒤 도파민 대신 티라민(tyramine)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 판상 고체의 목적물 0.28g을 수득한다.

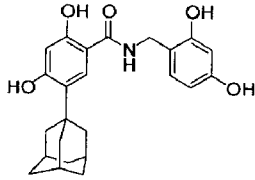
[135] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.20(s, 1H), 7.94(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.04(d, 2H, J=8.1Hz), 6.70(d, 2H, J=8.1Hz), 6.63(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.44(m, 2H), 2.69(t, 2H, J=7.1Hz), 1.99(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[136]

[137] [실시예 8]

5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[138]



[139] 도파민 대신 2,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.24g을 수득한다.

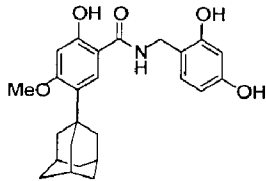
[140] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.41(s, 1H), 9.91(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.83(m, 1H), 7.47(s, 1H), 6.89(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.26(s, 2H), 6.16(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 4.29(m, 2H), 2.02(s, 9H), 1.70(s, 6H).

[141]

[142] [실시예 9]

5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[143]



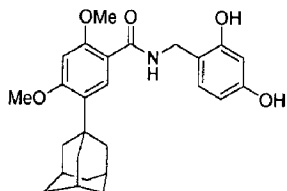
[144] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신 5-아다만탄-1-일-2-히드록시-4-메톡시벤조산을, 그리고 도파민 대신 2,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 미색 고체의 목적물 0.14g을 수득한다.

[145] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.73(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.95(m, 1H), 7.52(s, 1H), 6.90(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.43(s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.17(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.31(d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 3.79(s, 3H), 2.00(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[146]

[147] [실시예 10] 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디메톡시-벤조산아미드의 제조

[148]



[149] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신 5-아다만탄-1-일-2,4-디메톡시벤조산을, 그리고 도파민 대신 2,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.03g을 수득한다.

[150] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.67(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.51(m, 1H), 7.78(m, 1H),

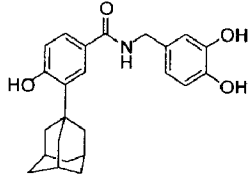
6.92(d, 1H, J=8.1Hz), 6.66(s, 1H), 6.27(s, 1H), 6.16(d, 1H, J=8.1Hz), 4.30(d, 2H, J=5.4Hz), 3.93(s,3H), 3.88(s,3H), 1.98(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[151]

[152] [실시예 11]

3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드의 제조

[153]



[154] 3-아다만탄-1-일-4-히드록시벤조산(0.286g), N-히드록시석신이미드(0.12g), N,N'-디시클로헥실카르보다이미드(0.22g)를 다이옥산(5mL)에 녹여 12시간 교반하고 생성된 고체를 여과하여 여과액을 3,4-디히드록시벤질아민브롬산염(0.25g), 중탄산나트륨(0.09g), 물(1mL)의 혼합 용액에 적가하고 50°C에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 끝난 후 용액의 온도를 상온으로 내린 뒤 10% HCl 용액으로 중화하고 에틸아세테이트(30mL)로 씻는다. 유기 용액층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 감압 농축한 뒤 관크로마토그래피에서 분리하여 흰색 고체의 목적물 0.03g을 수득한다.

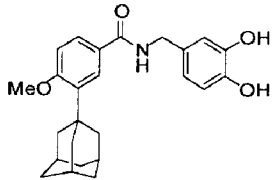
[155] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.82(s,1H), 8.75(m, 2H), 8.62(m, 1H), 7.63(s,1H), 7.56(m,1H), 6.77(d, 1H, J=8.4Hz), 6.69(s, 1H), 6.64(d, 1H, J=8.1Hz), 6.53(m, 1H), 4.26(d, 2H, J=6.0Hz), 2.07(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[156]

[157] [실시예 12]

3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[158]



[159] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신 3-아다만탄-1-일-4-메톡시벤조산을, 그리고 도파민 대신 3,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 미색 고체의 목적물 0.02g을 수득한다.

[160] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.74 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.70 (s,1H), 7.01 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.70(s, 1H), 6.64(d, 1H, J=8.1Hz), 6.54(d, 1H, J=7.5Hz), 4.27(d, 2H, J=6.0Hz), 3.84(s, 3H), 2.05(s, 9H), 1.73(s, 6H).

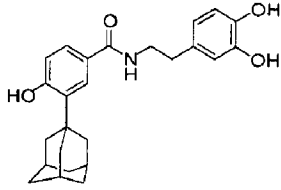
[161]

[162] [실시예 13]

3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-히드록시-벤조산아미드의

제조

[163]



[164] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신

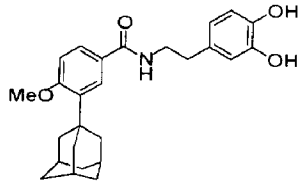
3-아다만탄-1-일-4-히드록시벤조산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.25g을 수득한다.

[165] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.78(s, 1H), 8.71(brs, 1H), 8.64(brs, 1H), 8.21(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.50(m, 1H), 6.76(m, 1H), 6.62(m, 2H), 6.45(m, 1H), 3.34(m, 2H), 2.62(m, 2H), 2.07(s, 9H), 1.73(s, 6H).

[166]

[167] [실시예 14] 3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[168]



[169] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시벤조산 대신

3-아다만탄-1-일-4-메톡시벤조산을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체상의 목적물 0.19g을 수득한다.

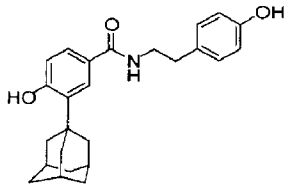
[170] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 8.73(brs, 1H), 8.63(brs, 1H), 8.34(m, 1H), 7.66(m, 2H), 7.00(d, 1H, J=8.7Hz), 6.63(m, 2H), 6.46(d, 1H, J=8.1Hz), 3.80(s, 3H), 3.32(m, 2H), 2.62(t, 2H, J=8.1Hz), 2.05(s, 9H), 1.73(s, 6H).

[171]

[172] [실시예 15]

3-아다만탄-1-일-4-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤조산아미드의 제조

[173]



[174] 3,4-디히드록시벤질아민 대신 티라민(tyramine)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 11과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.03g을 수득한다.

[175] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.78(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.33(m, 1H), 7.56(d, 1H, J=8.4Hz), 7.01(d, 2H, J=8.1Hz), 6.76(d, 1H, J=8.4Hz), 6.67(d, 2H, J=8.1Hz), 3.18(m,

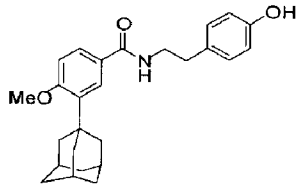
2H), 2.68(t, 2H, J=7.5Hz), 2.07(s, 9H), 1.73(s, 6H).

[176]

[177] [실시예 16]

3-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[178]



[179] 3-아다만탄-1-일-4-히드록시벤조산 대신 3-아다만탄-1-일-4-메톡시벤조산을, 그리고 3,4-디히드록시벤질아민 대신 티라민(tyramine)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 11과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.03g을 수득한다.

[180]

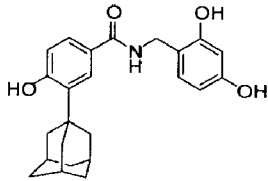
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.14(s, 1H), 8.33(t, 1H, J=5.4Hz), 7.65(m, 2H), 7.00(m, 3H), 6.67(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.35(m, 2H), 2.69(t, 2H, J=7.7Hz), 2.05(s, 9H), 1.74(s, 6H).

[181]

[182] [실시예 17]

3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드의 제조

[183]



[184] 3,4-디히드록시벤질아민 대신 2,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 11과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.04g을 수득한다.

[185]

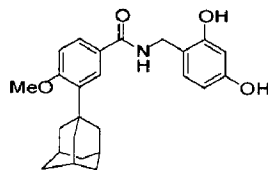
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.87(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.73(m, 1H), 7.58(m, 2H), 6.89(d, 1H, J=8.1Hz), 6.77(d, 1H, J=7.8Hz), 6.18(m, 2H), 4.25(m, 2H), 2.07(s, 9H), 1.72(s, 6H).

[186]

[187] [실시예 18]

3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드의 제조

[188]



[189] 3-아다만탄-1-일-4-히드록시벤조산 대신 3-아다만탄-1-일-4-메톡시벤조산을,

그리고 3,4-디히드록시벤질아민 대신 2,4-디히드록시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 11과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흰색 고체의 목적물 0.03g을 수득한다.

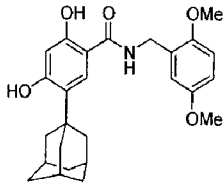
[190] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 9.58(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.81(t, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.73(m, 2H), 7.02(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.18(m, 2H), 4.26(d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.05(s, 9H), 1.73(s, 6H).

[191]

[192] [실시예 19]

5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[193]



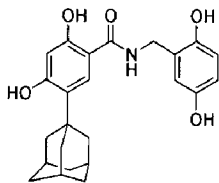
[194] 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-벤조산(1.21g), N-히드록시석신이미드(0.48g), N,N'-디시클로헥실카르보다이미드(0.86g)를 다이옥산(20mL)에 녹여 12시간 교반하고 생성된 고체를 여과하여 여과액을 2,5-디메톡시벤질아민(0.77g), 중탄산나트륨(0.36g), 물(4mL)의 혼합 용액에 적가하고 50°C에서 2시간 동안 교반한다. 반응이 끝난 후 용액의 온도를 상온으로 내린 뒤 10% 염산 용액으로 중화하고 에틸아세테이트(100mL)로 씻는다. 유기 용액층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 감압 농축한 뒤 관크로마토그래피에서 분리하여 흰색 고체의 목적물 0.43g을 수득한다.

[195] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.39(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.90(m, 1H), 7.50(s, 1H), 6.92(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80(m, 1H), 6.73(m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.44(d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.77(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.04(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[196]

[197] [실시예 20] 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[198]



[199] 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드(0.27g)을 디클로로메탄(3mL)에 녹인 후 BBr_3 (1.7mL in CH_2Cl_2 1.0M 용액, 3eq.)을 가하고 상온에서 두 시간 교반한 뒤 메탄올(5mL)을 가하고 물과 디클로로메탄을 이용하여 추출한다. 유기 용액층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 감압 농축한 뒤 관크로마토그래피에서 분리하여 흰색 고체의 목적물 0.02g을

수득한다.

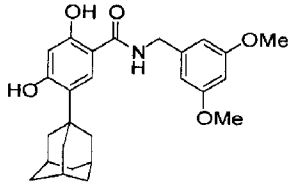
[200] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.50(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.93(m, 1H), 8.81 (s,1H), 8.59(s,1H), 7.50(s,1H), 6.58(m, 2H), 6.44(m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.34(m, 2H), 2.04(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[201]

[202] [실시예 21]

5-아다만탄-1-일-N-(3,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드의 제조

[203]



[204] 도파민 대신 3,5-디메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 (2)와 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 미색 고체의 목적물 0.31g을 수득한다.

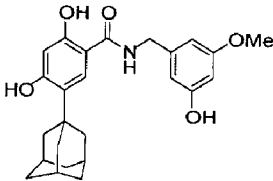
[205] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.55(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.02(m, 1H), 7.46 (s,1H), 6.46(m, 2H), 6.38(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.39(d, 2H, J=5.4Hz), 3.71(s, 6H), 2.04(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[206]

[207] [실시예 22]

5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-(3-히드록시-5-메톡시벤질)-벤조산아미드의 제조

[208]



[209] 5-아다만탄-1-일-N-(3,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드(0.27g)을 디클로로메탄(3mL)에 녹인 후 BBr_3 (1.7mL in CH_2Cl_2 1.0M 용액, 3eq.)을 가하고 상온에서 두 시간 교반한 뒤 메탄올(5mL)을 가하고 물과 디클로로메탄을 이용하여 추출한다. 유기 용액층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 감압 농축한 뒤 관크로마토그래피에서 분리하여 흰색 고체의 목적물 0.045g을 수득한다.

[210] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 12.45(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.35(m, 1H), 9.01(m, 1H), 7.46(s,1H), 6.31(m, 3H), 6.19(s, 1H), 4.34(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.04(s, 9H), 1.71(s, 6H).

[211]

[212] [시험예 1] 멜라닌 색소 생성 세포에서의 멜라닌 생성 억제 효과

[213] 상기 실시예에서 제조한 벤조산아미드 유도체 화합물에 대한 멜라닌 색소 생성

세포 내에서의 멜라닌 생성 억제 효과를 Dooley의 방법으로 측정하였다. 세포주는 한국세포주은행에서 구입한 마우스 유래 B16F10(흑색종세포)를 사용하였다. 세포 배양에 필요한 DMEM(Cat No. 11995), FBS(Cat No. 16000-044) 및 항생제-항진균제 시약(Cat No. 15240-062)은 인비스트로겐(Invitrogen)(GIBCO)사로부터 구입하였다. 세포주는 37°C, 5% CO₂의 조건 하에서 배양하였다. 배양된 B16F10 세포를 0.05% 트립신(Trypsin)-EDTA로 떼어내고, 48-배양 용기(well plate)에 다시 동일한 수(1×10⁴ cells/well)로 접종한 다음, 이틀째부터 3일 연속으로 각 실시예 10 ppm을 포함시킨 배지로 교체하였다. 양성 대조군으로 코지산(kojic acid)과 루시놀(rucinol)을 사용하였다. 5일째 이후에 1N NaOH를 처리하여 60°C에서 2시간 동안 반응시켜 세포에 포함된 멜라닌을 녹여내어 405nm에서의 흡광도 측정을 통해 멜라닌의 양을 측정하였다. 그로부터 멜라노사이트의 멜라닌 생성을 반으로 감소시키기 위해 필요한 실시예의 농도(IC₅₀)를 계산하여 아래 표에 나타내었다.

[214] 표 1

[Table 1]

시험 물질	IC ₅₀
코지산	IC ₅₀ = 300 μM
루시놀	IC ₅₀ = 10 μM
실시예 1	IC ₅₀ = 1.2 μM
실시예 5	IC ₅₀ = 1.1 μM
실시예 8	IC ₅₀ = 1.2 μM
실시예 9	IC ₅₀ = 1.8 μM
실시예 10	IC ₅₀ = 1.1 μM
실시예 12	IC ₅₀ = 1.9 μM
실시예 13	IC ₅₀ = 3.0 μM
실시예 20	IC ₅₀ = 2.9 μM
실시예 21	IC ₅₀ = 2.0 μM

[215]

[216] 상기 결과에서 볼 수 있듯이, 실시예의 화합물들은 코지산 및 루시놀에 비해 훨씬 적은 양으로도 멜라닌 생성을 억제할 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 벤조산아미드 유도체 화합물들은 멜라닌 생성을 억제하여 뛰어난 피부 미백 효과를 가짐을 알 수 있다.

[217]

[218] [시험예 2] 머쉬룸 티로시나아제 활성 저해 효과

[219] 상기 실시예 벤조산아미드 유도체 화합물의 머쉬룸 티로시나아제 활성 저해 효과를 반니 등(Vanni, et al.)의 방법으로 측정하였다. 구체적으로, 0.1M 포타슘 포스페이트 완충액(pH 6.8) 49.5 μl , 증류수(D.W) 45 μl , 머쉬룸 티로시나아제(SIGMAT-7755) 0.5 μl (10 유닛) 및 실시예 5 μl 를 혼합한 후 0.3mg/mL 티로신 수용액 50 μl 를 96-배양 용기에 섞어(총 150 μl) 37°C에서 10분간 효소 반응시켰다. 양성 대조군으로 코지산과 루시놀을 사용하였다. 반응 용액의 흡광도를 480nm에서 측정하고, 티로시나아제 효소 활성의 50%를 저해하는 실시예의 농도(IC₅₀)를 계산하여 아래 표에 나타내었다

[220] 표 2

[Table 2]

시험 물질	IC ₅₀
코지산	30 μM
루시놀	1.3 μM
실시예 8	1.1 μM
실시예 9	0.8 μM
실시예 10	0.9 μM
실시예 17	0.9 μM
실시예 18	1.4 μM

[221]

[222] 상기 결과에서 볼 수 있듯이, 실시예의 벤조산아미드 유도체 화합물들은 머쉬룸 티로시나아제 활성을 저해하는 효과가 뛰어나며, 그 효과는 코지산 및 루시놀보다 우수하다. 따라서 본 발명에 따른 벤조산아미드 유도체 화합물들은 티로시나아제의 활성을 저해하여 뛰어난 피부 미백 효과를 가짐을 알 수 있다.

[223]

[224] 이하, 본 발명의 일측면에 따른 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함하는 조성물의 제형예를 보다 상세하게 설명하나, 조성물은 여러 가지 제형으로 응용 가능하고, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[225]

[226] [제형예 1] 화장수

[227] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 화장수를 제조한다.

[228] 표 3

[Table 3]

성분	함량(중량%)
실시에	0.1
글리세린	3.0
부틸렌글리콜	2.0
프로필렌글리콜	2.0
카르복시비닐폴리머	0.1
PEG 12 노닐페닐에테르	0.2
폴리솔베이트 80	0.4
에탄올	10.0
트리에탄올아민	0.1
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[229]

[230] [제형에 2] 영양 크림

[231] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 영양 크림을 제조한다.

[232] 표 4

[Table 4]

성분	함량(중량%)
실시에	2.0
폴리솔베이트 60	1.5
솔비탄세스퀴올리에이트	0.5
PEG 60 경화피마자유	2.0
유동파라핀	10.0
스쿠알란	5.0
카프릴릭/카프락트리글리세라이드	5.0
글리세린	5.0
부틸렌글리콜	3.0
프로필렌글리콜	3.0
트리에탄올아민	0.2
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[233]

[234] [제형에 3] 마사지 크림

[235] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 마사지 크림을 제조한다.

[236] 표 5

[Table 5]

성분	함량(중량%)
실시에	1.0
밀납	10.0
폴리솔베이트 60	1.5
PEG 60 경화피마자유	2.0
솔비탄세스퀴올레이트	0.8
유동파라핀	40.0
스쿠알란	5.0
카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	4.0
글리세린	5.0
부틸렌글리콜	3.0
프로필렌글리콜	3.0
트리에탄올아민	0.2
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[237]

[238] [제형에 4] 팩

[239] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 팩을 제조한다.

[240] 표 6

[Table 6]

성분	함량(중량%)
실시에	0.2
폴리비닐알콜	13.0
소듐카르복시메틸셀룰로오스	0.2
글리세린	5.0
알란토인	0.1
에탄올	6.0
PEG 12 노닐페닐에테르	0.3
폴리솔베이트 60	0.3
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[241]

[242] [제형에 5] 젤

[243] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 젤을 제조한다.

[244] 표 7

[Table 7]

성분	함량(중량%)
실시에	0.5
에틸렌디아민초산나트륨	0.05
글리세린	5.0
카르복시비닐폴리머	0.3
에탄올	5.0
PEG 60 경화피마자유	0.5
트리에탄올아민	0.3
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[245]

[246] [제형에 6] 연고

[247] 아래 표에 기재된 조성으로 통상적인 방법으로 연고를 제조하였다.

[248] 표 8

[Table 8]

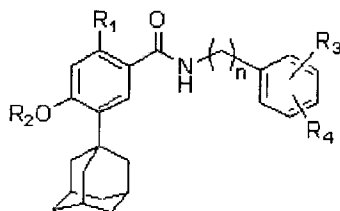
성분	함량(중량%)
실시에	1.5
글리세린	8.0
부틸렌글리콜	4.0
유동파라핀	15.0
베타글루칸	7.0
카보머	0.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	3.0
스쿠알란	1.0
세테아릴 글루코사이드	1.5
소르비탄 스테아레이트	0.4
세테아릴 알코올	1.0
밀납	4.0
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서

R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시, C_1 내지 C_5 알콕시, C_3 내지 C_6 시클로알콕시, 아릴옥시 및 C_1 내지 C_5 할로알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고,

R_2 는 수소, C_1 내지 C_5 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 및 C_1 내지 C_5 할로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며,

n 은 1 내지 5에서 선택된 정수이다.

[청구항 2]

제 1 항에 있어서,

R_1 , R_3 및 R_4 는 각각 수소, 히드록시, C_1 내지 C_3 알콕시, C_3 내지 C_6 시클로알콕시, 아릴옥시 및 C_1 내지 C_3 할로알콕시로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고,

R_2 는 수소, C_1 내지 C_3 알킬, C_3 내지 C_6 시클로알킬, 아릴 및 C_1 내지 C_3 할로알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며,

n 은 1 내지 3에서 선택된 정수인 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

[청구항 3]

제 1 항에 있어서,

상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은

5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2,4-디히드록시-벤조산아미드,

5-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,

5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,

5-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,

5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤

조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-2-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-2,4-디메톡시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2-히드록시-4-메톡시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-2,4-디메톡시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-(3,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-히드록시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-[2-(3,4-디히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-4-히드록시-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-[2-(4-히드록시페닐)-에틸]-4-메톡시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-히드록시-벤조산아미드,
 3-아다만탄-1-일-N-(2,4-디히드록시벤질)-4-메톡시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(2,5-디히드록시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드,
 5-아다만탄-1-일-N-(3,5-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-벤조산아미드 및
 5-아다만탄-1-일-2,4-디히드록시-N-(3-히드록시-5-메톡시벤질)-벤조산아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

[청구항 4]

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함하는 피부 미백용 조성물.

- [청구항 5] 제 4 항에 있어서,
조성물은 조성물 전체 중량을 기초로 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 0.01 중량% 내지 20 중량%로 포함하는 조성물.
- [청구항 6] 제 4 항에 있어서,
조성물은 피부 외용제 조성물인 조성물.
- [청구항 7] 제 4 항에 있어서,
조성물은 화장료 조성물인 조성물.