



(51) 국제특허분류:

C07D 309/38 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/351 (2006.01) A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/010084

(22) 국제출원일:

2018 년 8 월 30 일 (30.08.2018)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0121358 2017 년 9 월 20 일 (20.09.2017) KR

(71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 04386 서울시 용산구 한강대로 100, Seoul (KR).

(72) 발명자: 박필준 (PARK, Pil Joon); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이태룡 (LEE, Tae Ryong); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 조은경 (CHO, Eungyung);

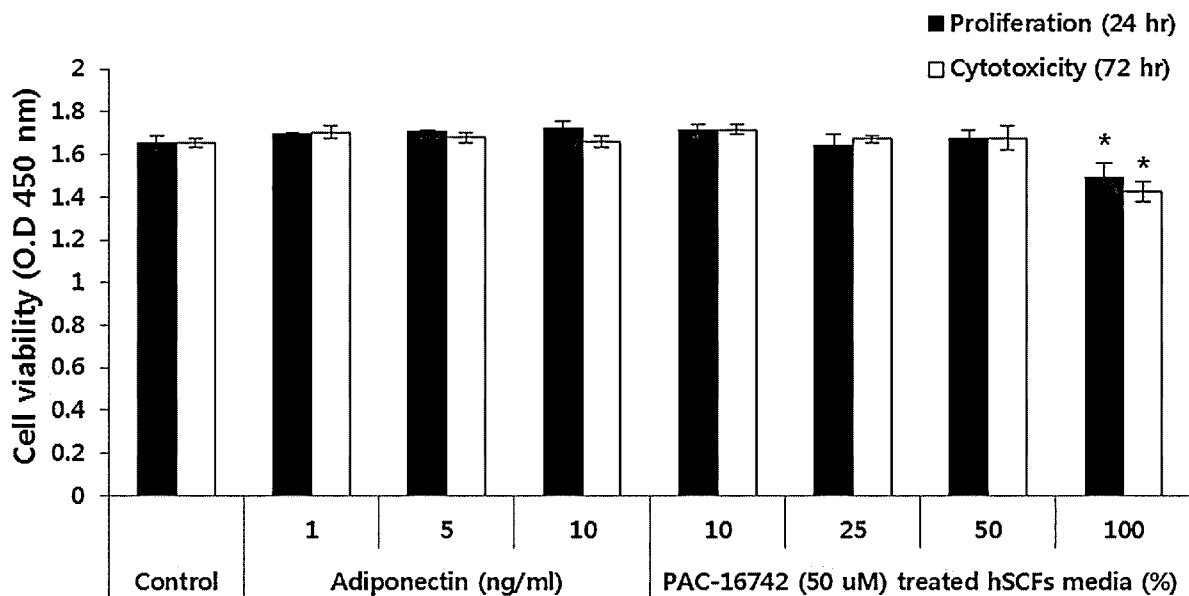
(74) 대리인: 김순영 (KIM, Sun-young); 03151 서울시 종로구 종로5길 58 석탄회관빌딩 10층, Seoul (KR).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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,

(54) Title: TRIMETHOXY PHENYL COMPOUND, AND COMPOSITION FOR PROMOTING HAIR GROWTH OR RESTORATION, CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭: 트리메톡시 페닐 화합물 및 그를 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물



(57) Abstract: Disclosed are: a trimethoxy phenyl compound, an isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof; and a composition for promoting hair growth or restoration, containing the same as an active ingredient. The composition according to the present specification promotes factors for activating dermal papilla cells and hair follicles, thereby enabling hair growth or restoration to be promoted. Therefore, the composition of the present specification can be variously used, in fields such as hair loss treatment, as a pharmaceutical composition or a cosmetic composition.

(57) 요약서: 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 이를 유효 성분으로 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물에 관한 것으로, 본 명세서에 따른 조성물은 모유두 세포 및 모낭 활성화 인자를 촉진시켜, 이에 따라 모발의 발모 또는 육모를 촉진시킬 수 있는 효과를 가진다. 따라서 본 명세서의 조성물은 탈모 치료와 같은 분야에서 약학 조성물 또는 화장품 조성물로서 다양하게 활용될 수 있다.

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, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 트리메톡시 페닐 화합물 및 그를 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물

기술분야

- [1] 본 명세서에는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 그를 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물이 개시된다.

배경기술

- [2] 사람의 모발은 일차적으로는 자외선 등의 외부 자극요인으로부터 두피를 보호하기 위한 방어 기능을 담당하며 개인의 외적 이미지를 표현하는 미적 기능을 담당한다. 그러나 현대 사회에서는 환경 오염과 강한 자외선 등의 자연적인 요인, 스트레스 및 호르몬 불균형 등의 생리학적인 요인에 의해 탈모가 빈번히 발생되고 있으며 성인 남성에게 국한되던 과거와 다르게 남녀노소를 불문하고 탈모 현상이 나타남에 따라 이의 예방 및 치료를 위한 소재의 필요성이 절실해졌다.
- [3] 모발을 만들어내는 신체 내의 생리학적 기관인 모낭(hair follicle)은 출생 후의 발생 과정동안 모발의 생성 및 생성된 모발이 활발히 성장하는 성장기(anagen phase), 모발이 퇴화하는 퇴행기(catagen phase), 모발 탈락 때까지 유지되는 휴지기(telogen phase), 탈모가 일어나는 탈모기(exogen phase)로 나뉘는 모발성장 주기(hair cycle)를 반복하며 모발의 성장과 유지 및 탈락에 관여한다. 많은 연구에 의해 이 모낭의 활성화는 모유두세포에 의해 일어나며, 특히 모유두세포의 증식 및 분화가 모발성장 주기의 진행과 모발형성에 일차적으로 관여한다. 활발히 모발이 성장하는 성장기에는 모유두세포의 활발한 증식 및 분화가 활발하게 일어나며 모발의 성장이 중단되며 탈모현상이 일어나는 퇴행기, 휴지기, 탈모기에는 이 세포가 사멸된다.
- [4] 따라서 발모 및 탈모에는 모유두세포의 증식 및 사멸이 밀접하게 연관되어 있으므로 이의 증식을 유도함으로써 성장기를 길게 하거나 혹은 세포 사멸을 억제하고 퇴행기, 휴지기, 탈모기를 짧게 하는 것이 탈모를 개선, 치료 방안이 될 것으로 사료된다. 또한, 모유두 부근의 세포 분열과 이동은 머리카락의 성장과 밀접한 관련을 갖고 있는데, 성장기에서 모유두로부터 모발이 새롭게 생성되는데, 여러 가지 사이토카인, 호르몬 등에 의해서 세포가 활성화 되어 모유두로 세포의 이동이 나타나 모발의 성장에 영향을 주게 된다.
- [5] 또한, 모낭의 활성화 인자들 가운데 HGF, IGF-1, VEGF 등의 성장인자는 성장기에서 가장 강하게 발현되며, 퇴행기와 휴지기에서는 감소함으로써 모유두세포의 증식을 유도하고 성장기를 유지시킴으로서 모발이 정상적으로 유지될 수 있도록 돕는 것으로 알려져 있다.

- [6] 현재 FDA에서 승인된 대표적인 약물 미녹시딜(minoxidil)과 피나스테라이드(finasteride)는 전신의 탈모 및 성기능 저하 등의 부작용이 따르고 미녹시딜의 구체적인 작용 기전 또한 명확하게 밝혀지지 않는 상태이다. 따라서, 모낭에서 모유두세포의 증식을 촉진하고 성장인자의 발현을 증가시키면서 부작용 우려가 적은 생물학적 소재의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 상기에서 살펴본 바와 같이, 모유두세포의 증식, 그리고 모발의 성장에 관련된 성장인자들은 정상적인 모발 유지, 탈모 억제 및 발모에 있어서 매우 중요한 인자이다. 이에 대해 본 발명자들은 신규한 트리메톡시 페닐 화합물을 제조하고, 상기 화합물이 모유두세포의 증식을 촉진시키고 IGF-1과 같은 성장인자들의 발현을 증가시킴을 실험적으로 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [8] 따라서, 본 발명의 목적은 일 측면에서 신규한 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 그를 유효 성분으로 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 일 측면에서, 본 발명은, 신규한 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [10] 일 측면에서, 본 발명은, 신규한 트리메톡시 페닐 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [11] 일 측면에서, 본 발명은, 트리메톡시 페닐 화합물을 유효 성분으로 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [12] 일 측면에 있어서, 본 발명의 신규한 트리메톡시 페닐 화합물은 신체 내에서 분비되는 아디포넥틴과 유사한 수준으로 모유두세포를 증식시키고, 성장인자의 발현을 촉진시키며, 이러한 효과로 탈모 억제 및 발모 치료를 목적으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 약학 조성물, 화장료 조성물 또는 피부 외용제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(PAC-16742, 이하 PAC-2로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 아디포넥틴(adiponectin, APN)을 모유두 세포에 처리하여 증식 및 세포 독성 분석 결과를 나타낸 것이다.
- [14] 도 2a 내지 2d는 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(PAC-16742, 이하 PAC-2로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 아디포넥틴(adiponectin, APN)의 모낭 활성화 인자 발현 정도(Hair growth-related gene expressions)를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- [15] 도 3은 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(PAC-16742, 이하

PAC-2로 표시)의 NMR 결과를 나타낸 것이다(Sample Name 742로 표시).

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[16] 용어 정의

[17] 본 명세서에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[18] 예시적인 구현예들의 설명

[19] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[20] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물이다.

[21] 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.

[22] 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, 바람직하게는 약 95% 이상, 보다 바람직하게는 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 99% 이상, 보다 더욱 더 바람직하게는 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.

[23] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능"이란 통상의 의학적 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 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는 것을 의미한다.

[24] 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, 프로파이온산, 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, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.

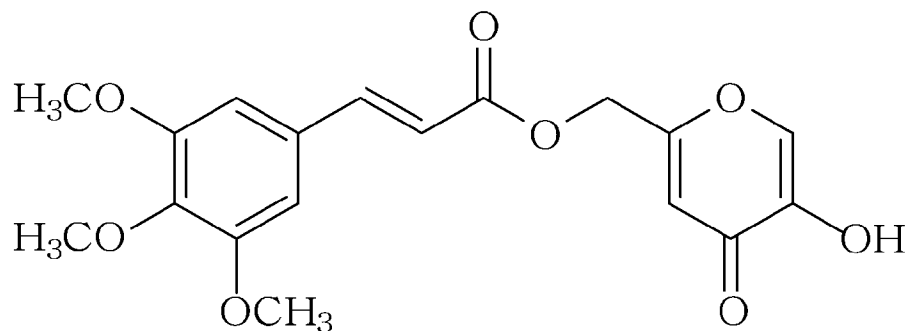
[25] 본 명세서에서 “수화물(hydrate)”은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

[26] 본 명세서에서 “용매화물”은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[27] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물이다.

[28] [화학식 1]

[29]



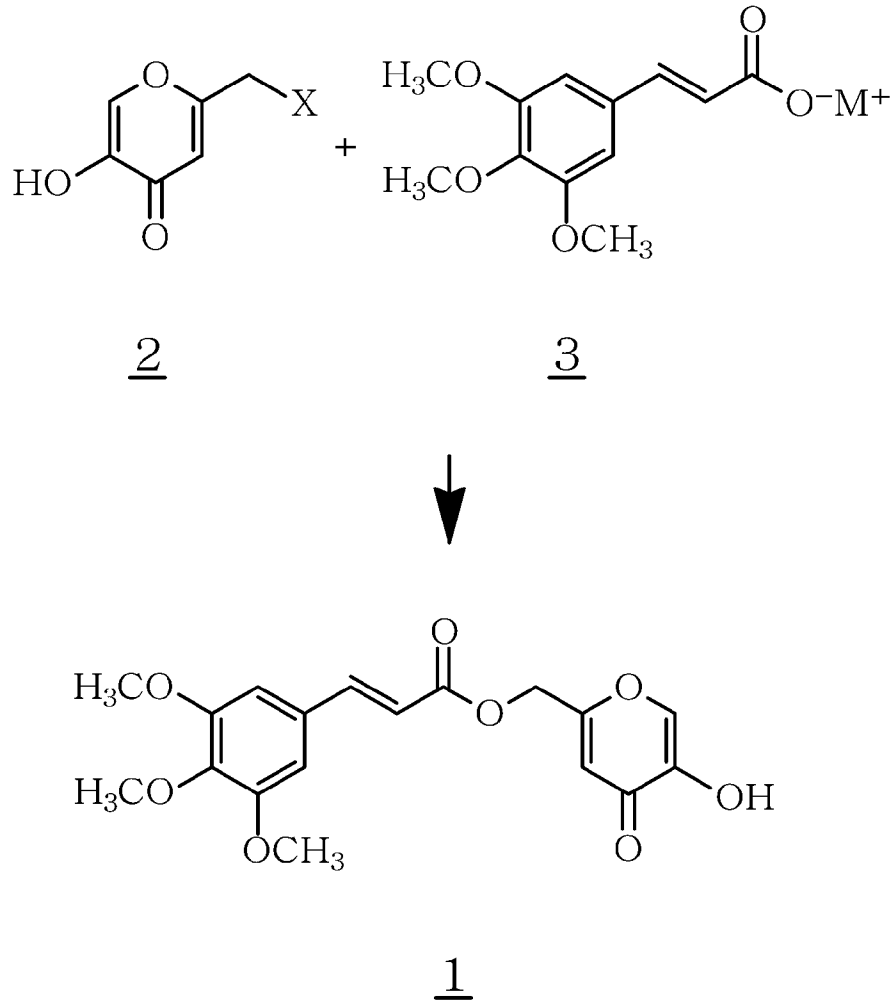
[30] 상기 화학식 1의 트리메톡시 페닐 화합물의 IUPAC명은 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산 5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-일메틸 에스테르(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl ester)이다.

[31] 상기 화학식 1의 화합물은 상온에서 미색의 고체 화합물이다.

[32] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1로 나타낸 바와 같이 하기 화학식 2의 피라논 유도체 화합물과 화학식 3의 트리메톡시 페닐 에스테르 화합물을 반응시켜 제조한다:

[33] [반응식 1]

[34]



- [35] (상기 반응식 1에서, X는 할로젠 원소이고, M은 Li, Na 또는 K이다)
- [36] 상기 반응식 1을 보면, 화학식 1의 화합물은 피라논 화합물의 할로젠 원소와 트리메톡시 페닐 에스테르 화합물의 금속 간의 결합 반응에 의해 제조된다.
- [37] 이때 화학식 2의 피라논 화합물에서 X는 할로젠 원소이고, 이때 할로젠 원소는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으며, 바람직하기로는 Cl이다. 이러한 화학식 2의 화합물은 시판되는 것을 구입하여 사용하거나 직접 제조하여 사용할 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 실시예에서 X가 Cl인 5-히드록시-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온일 수 있으며, 이는 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온을 티오닐클로라이드(SOCl_2)와 반응시켜 제조할 수 있다.
- [39] 또한, 화학식 3의 트리메톡시 페닐 에스테르 화합물은 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)의 이온화 염형태로서, 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)의 카르복시기에 양이온(M^+)이 결합한 형태로 존재할 수 있다.
- [40] 상기 양이온(M^+)은 Li^+ , Na^+ , K^+ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종이다. 바람직하기로는

3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)과 Na⁺의 이온결합물일 수 있는데, 이를 제조하기 위하여 일례로

3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)과 수산화 나트륨을 함께 메탄올에 녹여 이온화한 후 메탄올을 증류함으로써 얻을 수 있다.

- [41] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서 화학식 2의 화합물은 5-히드록시-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온일 수 있고, 화학식 3의 화합물은 소듐 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(Sodium 3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)일 수 있다. 또한, 이들의 에스테르 결합을 통해 화학식 1의 트리메톡시 페닐 화합물을 제조할 수 있다.
- [42] 이때 반응은 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 상기 할로젠-금속 결합 반응이 충분이 이루어질 수 있는 조건하에서 수행할 수 있다.
- [43] 반응 온도는 용매의 환류 온도, 일례로 50 내지 250°C에서 0.5 내지 5시간, 바람직하기로 1 내지 3시간 동안 수행할 수 있다.
- [44] 이때 용매는 화학식 2 및 3의 화합물을 충분히 용해시킬 수 있는 것이면 어느 것이든 가능하며, 일례로 N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴, 디옥산, 벤젠, 톨루엔, 에테르, 메탄올, 헥산, 사이클로헥산, 피리딘, N-메틸피롤리돈 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하며, 바람직하기로 DMF를 사용할 수 있다.
- [45] 반응 후에는 상기 용매를 증류한 후 통상의 세척, 건조, 정제 등의 후처리 과정을 거쳐 고순도의 화합물을 얻을 수 있다.
- [46] 본 발명에 따른 화학식 1의 트리메톡시 페닐 화합물은 다양한 분야에 적용이 가능하며, 바람직하기로 화장품 조성물의 유효 성분으로 사용할 수 있다. 상기 트리메톡시 페닐 화합물을 유효 성분으로 포함하는 경우, 모유두세포 증식 촉진 효과가 있으며, 성장인자인 IGF-1, VEGF, 및 HGF의 발현을 촉진시켜, 모발 생성 촉진시킨다.
- [47] 본 명세서에서는 특히, 후술하는 시험예에서 상기 조성물의 효과를 래트 등의 동물이 아닌, 인체 유래 모유두 세포를 대상으로 실험하여, 상기 조성물을 실제 인체에 화장품 또는 약학 조성물 등으로 적용할 경우 발모 또는 육모 촉진 효과가 있다는 것을 명백히 알 수 있다.
- [48] 일 구현예에서, 상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 부피를 기준으로 1 내지 100 μM 일 수 있고, 예컨대, 10 μM 이상, 15 μM 이상, 20 μM 이상, 25 μM 이상, 30 μM 이상, 35 μM 이상, 또는 40 μM 이상일 수 있으며, 90 μM 이하, 80 μM 이하, 70 μM 이하, 또는 60 μM 이하일 수 있다. 본 명세서의 일 구현예에서, 바람직하게는, 상기 유효 성분의 농도는 50 μM 일 수 있다.
- [49] 상기 농도가 1 μM 미만인 경우 발모 또는 육모 촉진 효과가 미미할 수 있고, 100 μM 초과인 경우 세포 독성이 나타날 수 있다.

- [50] 일 구현예에서, 상기 조성물은 약학 조성물, 화장료 조성물, 또는 피부 외용제일 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 발모 또는 육모 촉진용 약학 조성물은 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 약제학적 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 다양한 경구 투여제 또는 비경구 투여제 형태로 제형화할 수 있다.
- [52] 상기 경구 투여제는 예를 들면, 정제, 환제, 경질 및 연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 분제, 산제, 세립제, 과립제, 펠렛제 등이 있으며, 이들 제형은 유효 성분 이외에 계면 활성제, 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스 및 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제 등의 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 상기 정제는 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 상기 비경구 투여 형태로 경피 투여형 제형일 수 있으며, 예를 들어 주사제, 점적제, 연고, 로션, 겔, 크림, 스프레이, 현탁제, 유제, 좌제(坐劑), 패취 등의 제형일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [53] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 약학 조성물은 비경구, 직장, 국소, 경피, 피하 등으로 투여될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 예를 들어 두피에 국소 투여될 수 있다.
- [54] 상기 약학 조성물은 성장인자인 IGF-1, VEGF 및 HGF 중 하나 이상의 인자의 발현을 증가시킬 수 있고, 상기 약학 조성물은 탈모 진행시 활성화되는 인자인 TGF- β 1의 발현을 감소시킬 수 있다.
- [55] 상기 유효 성분의 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 약물의 1일 투여 용량은 투여하고자 하는 대상의 미만 진행 정도, 발병 시기, 연령, 건강상태, 합병증 등의 다양한 요인에 따라 달라지지만, 성인을 기준으로 할 때 일반적으로는 상기 조성물 1 μ g/kg 내지 100mg/kg일 수 있고, 예컨대 0.1mg/Kg 내지 20mg/Kg, 0.5mg/Kg 내지 20mg/Kg, 또는 1mg/kg 내지 20mg/kg, 바람직하게는 5mg/kg 내지 10mg/kg을 1일 1 내지 3회 분할하여 투여할 수 있으며, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.
- [56] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 발모 또는 육모 촉진용 조성물은 화장료 조성물일 수 있으며, 화장료 조성물의 외형은 화장품학 또는 피부과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유한다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로, 예를 들면, 용액, 겔, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜

연은 에멀전, 현탁액, 마이 크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는, 이온형(리포좀) 및 비이온형의 소낭 분산제의 형태로, 또는 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 이들 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 포말(foam)의 형태로 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 사용될 수 있다.

- [57] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화장료 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바가 없으며, 예를 들면, 유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수, 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 아이에센스, 클렌징크림, 클렌징폼, 클렌징워터, 팩, 파우더, 바디로션, 바디크림, 바디오일 및 바디에센스 등의 화장품으로 제형화될 수 있다.
- [58] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [59] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [60] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [61] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [62] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [63] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물에는 상기 유효성분 이외에 기능성 첨가물 및 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분이 추가로 포함될 수 있다.

상기 기능성 첨가물로는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스펅고 지질 및 해초 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 성분을 포함할 수 있다.

[64] 본 발명의 화장료 조성물에는 또한, 상기 기능성 첨가물과 더불어 필요에 따라 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분을 배합해도 된다. 이외에 포함되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.

[65] 더욱이, 상기 본 발명의 일 실시예에 따른 발모 또는 육모 촉진용 조성물은 피부 외용제이며, 상기 피부 외용제는 피부 외부에서 도포되는 어떠한 것이라도 포함될 수 있는 총칭으로서 다양한 제형의 화장품, 의약품이 여기에 포함될 수 있다.

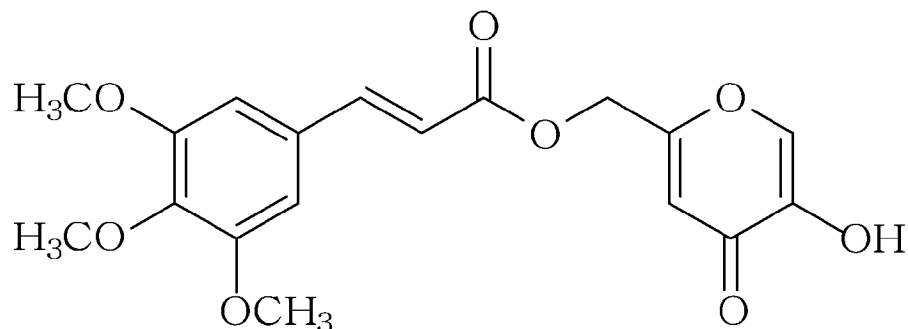
[66] 또한, 상기 본 발명의 일 실시예에 따른 발모 또는 육모 촉진용 조성물은 식품 조성물일 수 있으며, 상기 식품 조성물은 액상 또는 고체 상태의 제형일 수 있고, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제, 과립제, 음료(드링크제), 다이어트바, 초콜렛, 카라멜 제형 또는 과자류 제형일 수 있으며, 그 제형이 특별히 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 유효 성분 외에도 필요에 따라 부형제, 당류, 향료, 색소, 유지류, 단백질 등을 적의 함유할 수 있다.

[67] 일 구현예에서, 상기 조성물은 비타민 D를 더 포함할 수 있다. 상기 조성물은 비타민 D를 더 포함함으로써, 모낭에 영양소를 공급할 수 있다. 이들의 양은 전체 조성물의 0.0001 내지 10 중량%, 특히 0.01 내지 1 중량%가 바람직하다.

[68] 본 발명의 또다른 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물을 이로 필요로 하는 대상에게 유효량으로 투여하여 발모 또는 육모를 촉진하는 방법이다.

[69] [화학식 1]

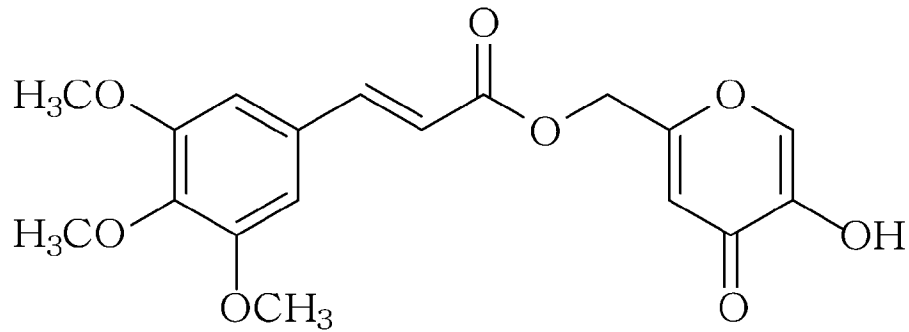
[70]



[71] 본 발명의 또다른 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 발모 또는 육모 촉진용 조성물을 제조하기 위한, 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물의 용도이다.

[72] [화학식 1]

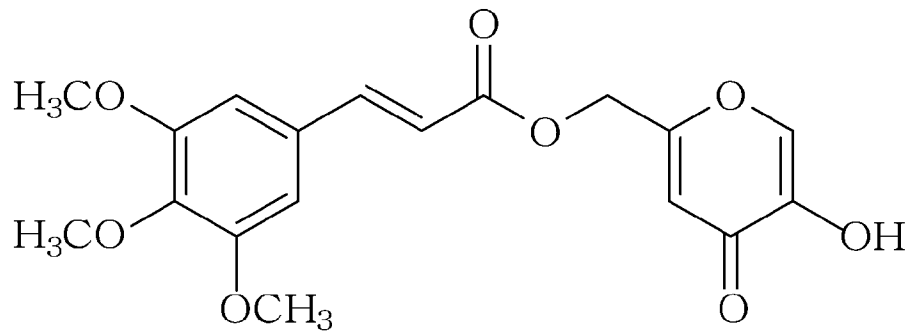
[73]



[74] 본 발명의 또다른 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 발모 또는 육모를 촉진하기 위한 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물이다.

[75] [화학식 1]

[76]



[77]

발명의 실시를 위한 형태

[78] 이하, 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐, 본 발명의 범주 및 범위가 이에 한정되지 않는다.

[79]

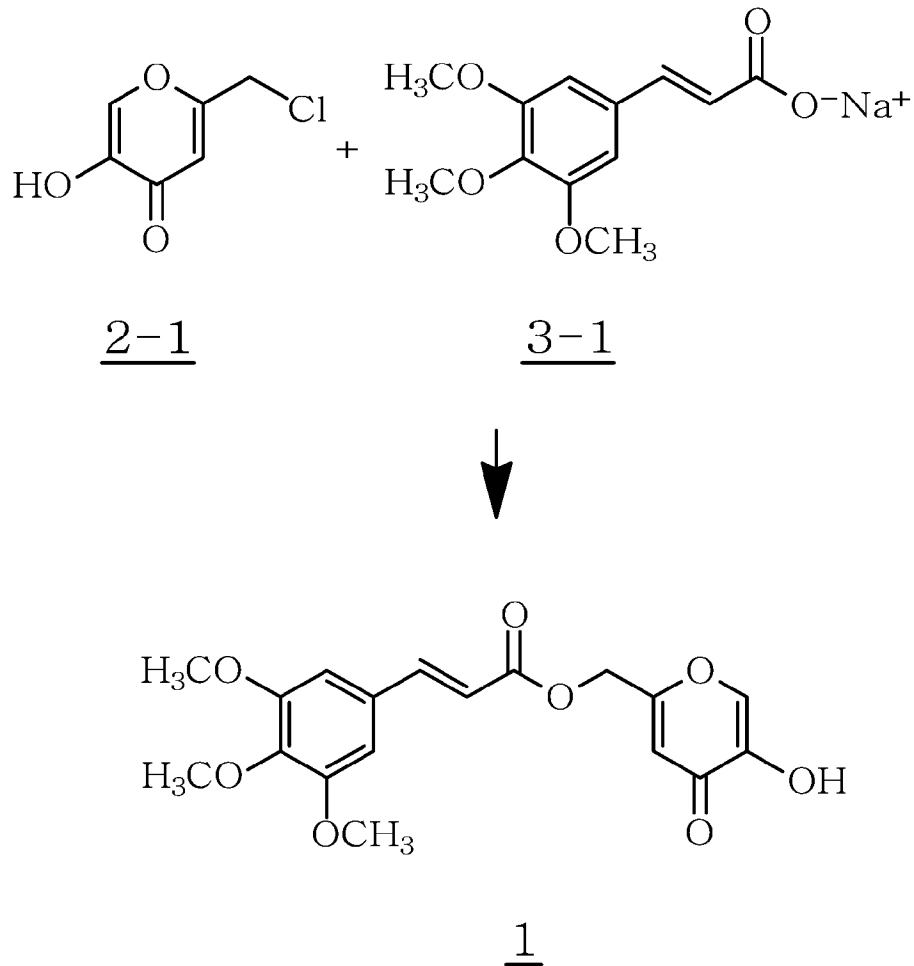
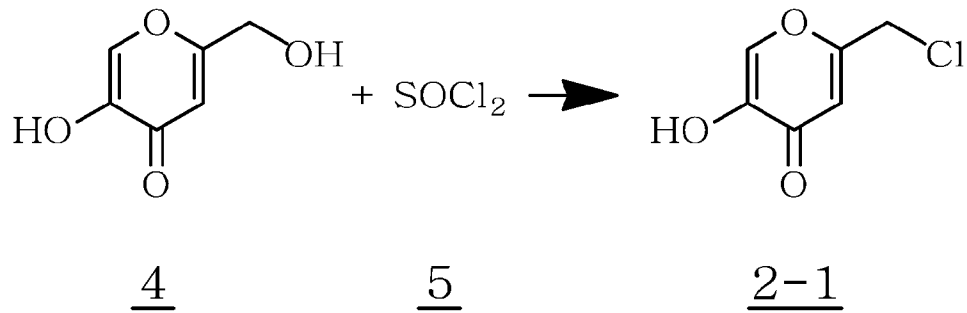
[80] 실시예

[81] 실시예 1: 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산 5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-일메틸 에스테르(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl ester)의 제조

[82] 하기 반응식 2에 따라 본 발명의 화학식 1의 트리메톡시 페닐 화합물인 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산 5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-일메틸 에스테르(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid 5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-ylmethyl ester)를 제조하였다.

[83] [반응식 2]

[84]



[85] 상기 반응식 2을 수행한 상세한 과정은 하기와 같다.

[86] 50g의 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (0.35mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 250ml에 녹이고, 10 °C 빙수욕에서 냉각하여 티오닐클로라이드 50g (0.42mol)을 30분 동안 적가하였다. 상온에서 2시간 교반한 뒤 빙수 2000 ml에 반응액을 가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 초산에틸 1000 ml에 고체 (여과물)를 녹였다. 황산마그네슘과 활성탄을 가하여 건조, 탈색을 하고 여과한 뒤, 여액을 농축하고 헥산을 가하여 결정을 얻었다. 진공 건조하여 반응 생성물인 화학식 2-1의

- 5-히드록시-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온 39.5g (70%)을 노란색 고체로 얻었다.
- [87] 이어서, 3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아크릴산(3-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-acrylic acid)(3-(2,6,6-timethyl-cyclohex-2-enyl) propenoic acid) 5g (0.026mol)과 수산화나트륨 1.3g (0.031mol)을 메탄올 40ml에 녹이고 메탄올을 증류한 후 남은 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 70ml에 녹여 화학식 3-1의 화합물을 제조하였다.
- [88] 상기 제조된 화학식 3-1의 화합물에, 상기 제조한 화학식 2-1의 5-히드록시-2-(클로로메틸)-4H-피란-4-온 4.2g(0.026mol)을 가하고 110 °C 오일 욕조에서 2시간 동안 가열 교반하였다. 용매를 증류하고 잔사를 초산에틸 300ml에 녹인 후, 초산에틸 용액을 5% 염산과 증류수로 세척하고 황산마그네슘과 활성탄을 가하여 건조, 탈색을 하였다. 이어서 불용물을 여과하고 여액을 감압 하에서 증발시켜 반응 생성물 5.9g (69% 수율)을 미색 고체로 얻었다.
- [89] 상기 미색 고체의 NMR 결과는 도 3에 나타내었다.
- [90]
- [91] 시험예
- [92] **시험예 1: 증식 및 세포 독성 분석**
- [93] **세포 배양 및 분화**
- [94] 인간 피하 지방 세포(human Subcutaneous Fat cells; 이하 hSCFs)과 피하 지방 전구 세포 분화 배지를 ZenBio Inc. (NC, USA)로부터 구입하여 습도가 5 % 인 CO₂ 배양기에서 배양하였다. 분화를 유도하기 위해, hSCFs는 10 % 태아 소 혈청 (FBS, PAA, Pasching, 오스트리아), 10 µg/ml 인슐린(Sigma-Aldrich, MO, USA), 0.5 mM 3-이소부틸-1-메틸크산틴 (IBMX; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 1 µM 덱사메타손(DEX, Sigma-Aldric, MO, USA), St. Louis, MO, USA) 및 1 µM 트로글리타존 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 함유한 Dulbecco 변형 이글스 배지 (DMEM; Lonza, Md, USA)에서 14일동안 배양되었다. 배지는 격일로 교체되었다.
- [95] 인간의 모유두 세포(Human Dermal Papilla cells, 이하 HDPs)와 HDPs 유지 배지는 Cefobio Co. (Seoul, Korea)에서 구입하여 습도가 5 % 인 CO₂ incubator에서 제조사의 지침에 따라 배양 하였다.
- [96] **세포 증식 및 세포독성 분석**
- [97] PAC-2에 의한 세포 증식 및 세포 독성 정도를 알기 위하여, 양성 대조군인아디포넥틴(Adiponectin, 이하 APN) 및 약물(PAC-2)이 처리된 hSCFs 배양 배지를 각각 HDPs에 처리하여 분석하였다.
- [98] HDPs 생존력은 EZ-Cytox 세포 생존능 분석 키트 (MTT assay, Daeil lab Service, South Korea)를 사용하여 제조자의 지시에 따라 측정하였다. 요약하면, 배양후 24시간이 지난 HDPs에 양성 대조군으로 APN 1, 5, 10 ng/ml를 처리하고, 실험군으로는 PAC-2 (50 µM)를 처리한 hSCFs 배양배지의 함량이 HDPs 배양 배지 부피를 기준으로 10, 25, 50, 100%가 되도록 각각 처리하여 24 시간 및 72

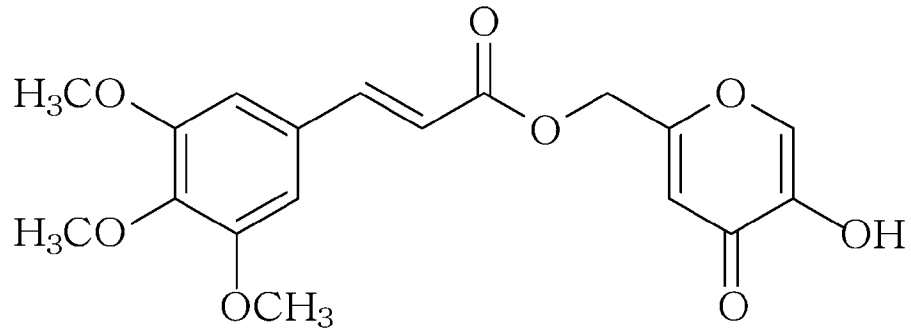
시간 동안 처리하였다. 그 후, EZ-Cytox 용액 (10 μ l)을 각 웰에 첨가하고, 2 시간 동안 37 °C에서 배양하였다. 분광 광도계 (Synergy H2, BioTek., VT, USA)를 사용하여 450 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 모든 실험을 3 회 수행하고 데이터를 흡광도로 나타내었다.

- [99] 실험 결과, 양성 대조군인 APN과 마찬가지로 본 발명에 따른 화합물인 PAC-2를 처리한 hSCFs 배양 배지는 HDPs의 세포 증식과 관련하여, 증식 혹은 독성을 일으킬 유의성이 나타나지 않았다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 경우 세포 증식이 아닌, 후술하는 세포 내의 모낭 활성화 인자들의 활성을 촉진시켜 발모 또는 육모 효과를 나타낸다는 것을 확인할 수 있었다.
- [100] 또한, 세포 독성 또한, 정상 대조군과 동등한 수준인 것으로 보아 인체에 유해하지 않은 것을 확인하였다.
- [101] 실시예 2: 모낭 활성화 인자 발현(Hair growth-related gene expressions) 분석
- [102] 실시간 정량 PCR (Real-time quantitative PCR (RT-qPCR))
- [103] TRIzol 시약 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 제조사의 지침에 따라, 상기 실시예 1에서 배양된 모유두 세포로부터 총 RNA를 추출하고, RevertAid 제 1 가닥 cDNA 합성 키트 (Thermo Scientific, Pittsburgh, PA, USA)를 사용하여 상보적인 DNA (cDNAs)를 합성하기 위해, 1 μ g의 총 RNA를 사용하였다. 약 1 μ g의 cDNA 샘플 및 각 TaqMan® 프로브 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)를 Quantitect Probe PCR 키트 (Qiagen, Valencia, CA, USA)의 반응 혼합물에 희석하고, PCR을 7500 빠른 실시간 PCR 시스템(Fast real-time PCR system) (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)에 의해 수행하였다. 각 TaqMan® 프로브는 다음과 같다: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH; Part # 4352339E)이다. 모든 데이터는 GAPDH 대조군에 비해 배수 변화로 나타내며, 세 번의 독립적인 실험에서 얻은 것이다.
- [104] 성장인자인 IGF-1(유사인슐린 성장인자, Insuline-like growth factor), VEGF(혈관 내피 성장 인자, Vascular endothelial growth factor), HGF(간 세포 성장인자, Hepatocyte growth factor)를 발현시키는 정도를 표시한 도 2a 내지 2c를 참조하면, IGF-1의 경우 정상 대조군(control)에 비하여 1.5-3배의 발현을 보이고, 양성대조군인 APN을 1, 10 ng/ml로 적용한 것과 비교하여, PAC-2를 처리한 hSCFs 배양배지 함량이 HDPs 배양배지의 부피(ml)를 기준으로 10%인 경우 효과가 다소 저하되었으나, 25, 50 %인 경우 비슷하거나 양성대조군보다 우수한 것으로 나타났다.
- [105] VEGF, 및 HGF의 경우에도, 정상 대조군에 비하여 1.5-3배의 발현을 보이고, 양성 대조군인 APN과 유사하거나(10, 25%), 우수한 것(50%)으로 나타났다.
- [106] 반면, 도 2d를 참조하면, 탈모 진행시 활성화되는 인자인 TGF- β 1(형질전환 성장인자, Transforming growth factor)의 경우, 정상 대조군과 유사하거나 그보다 낮은 것으로 나타났으며, 특히 농도가 10% 에서 25%로 높아지는 경우 발현 정도가 낮아지는 유의미한 결과를 나타내었다.

청구범위

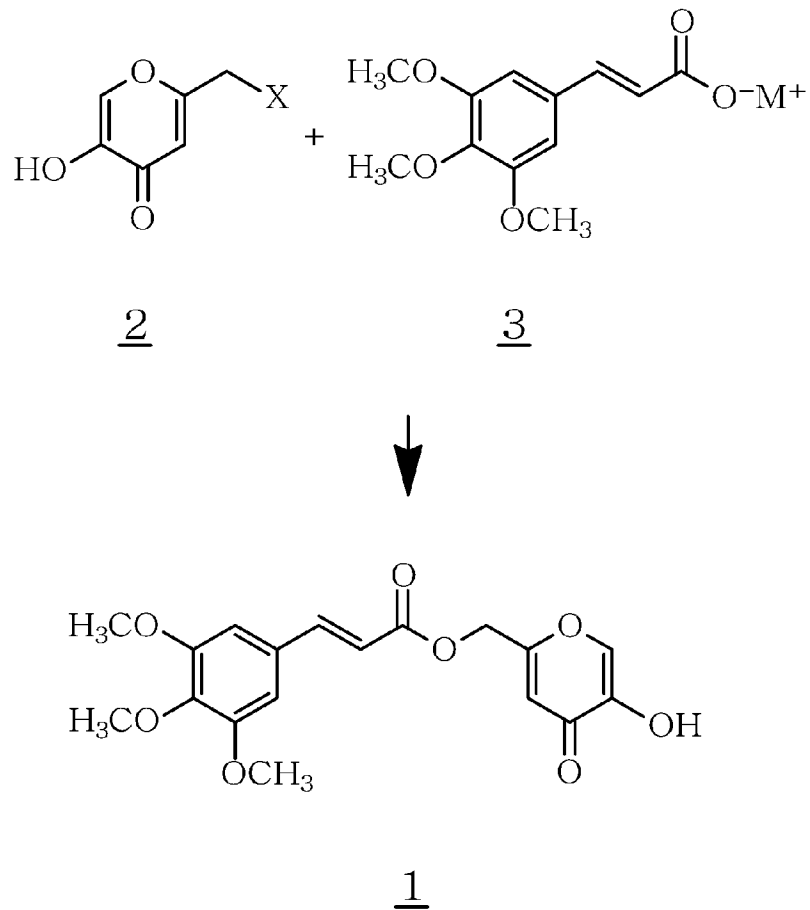
[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

[화학식 1]



[청구항 2] 하기 반응식 1로 표시되며,
 하기 화학식 2의 피라논 화합물과 화학식 3의 트리메톡시 페닐 에스테르 화합물을 반응시켜 제조하는 화학식 1의 트리메톡시 페닐 화합물의 제조 방법:

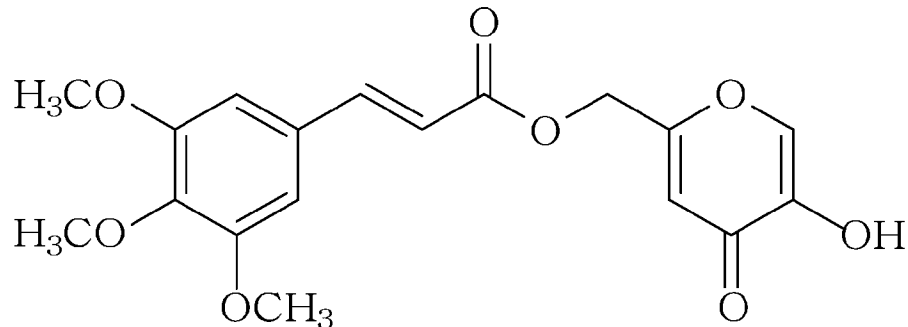
[반응식 1]



반응식 1에 있어서, X는 할로젠 원소이고, M은 Li, Na 또는 K이다.

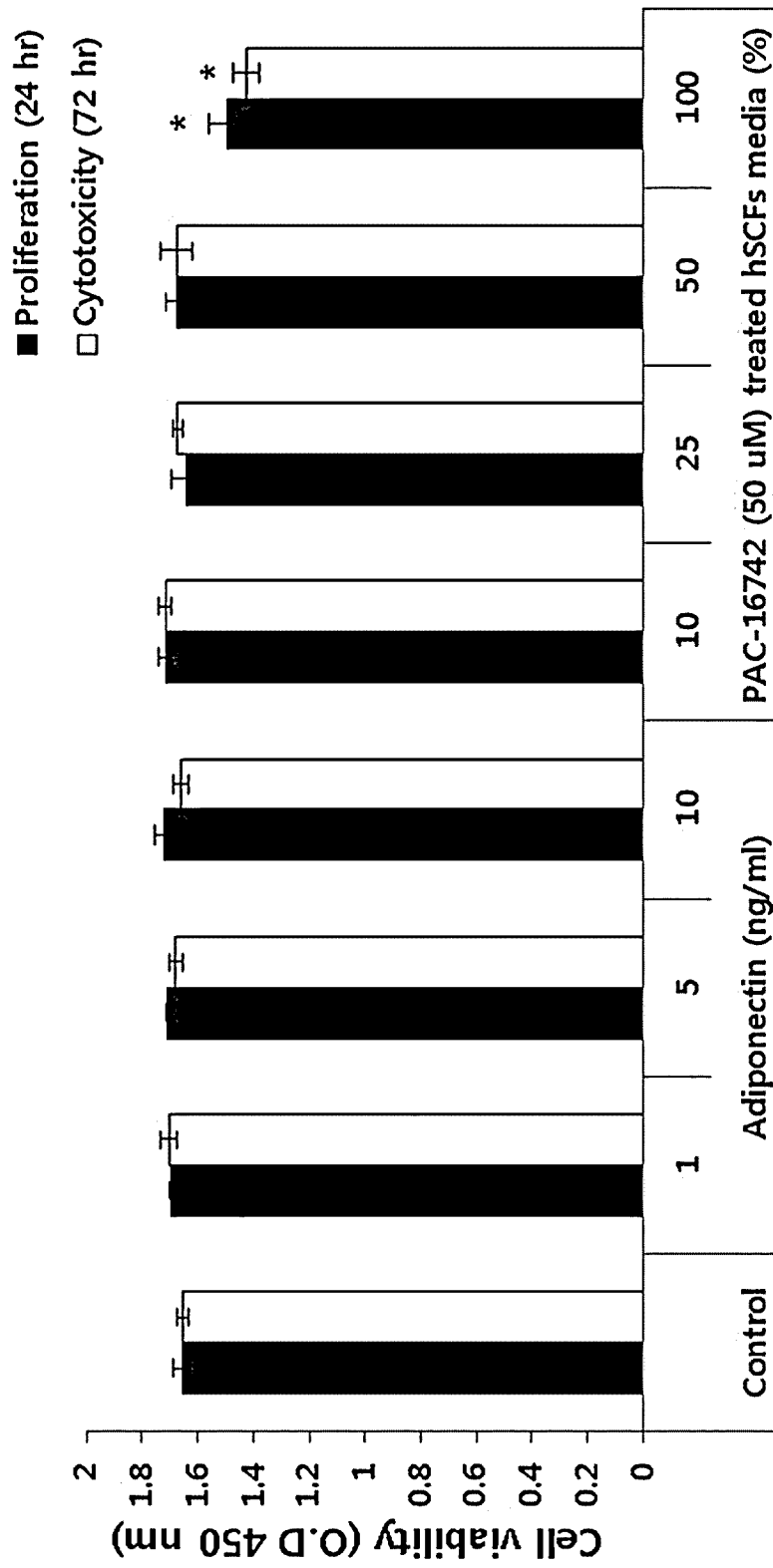
- [청구항 3] 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물:

[화학식 1]

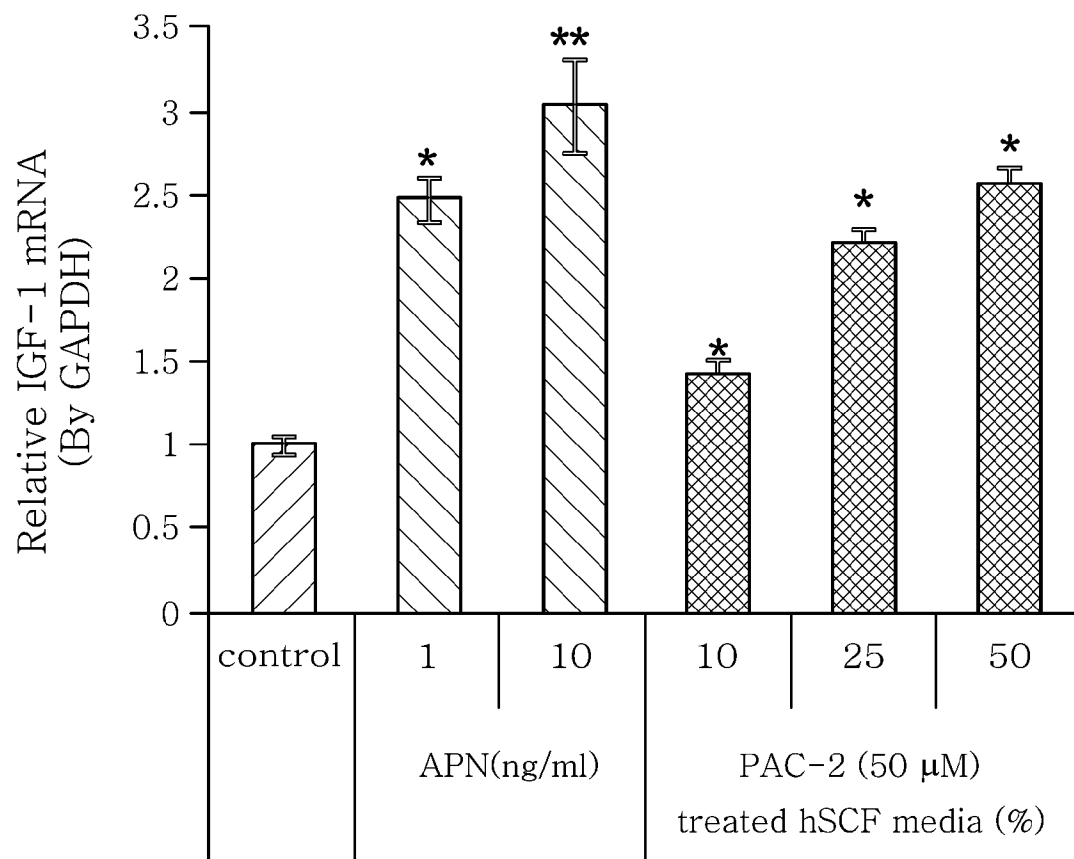


- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 부피를 기준으로 1 내지 100 μM 인 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 5] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 IGF-1, VEGF 및 HGF 중 하나 이상의 인자의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 TGF- β 1의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 7] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 약학 조성물인 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 8] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 화장품 조성물인 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 9] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 피부 외용제인 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 10] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.
- [청구항 11] 제3항에 있어서,
상기 조성물은 비타민 D를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 발모 또는 육모 촉진용 조성물.

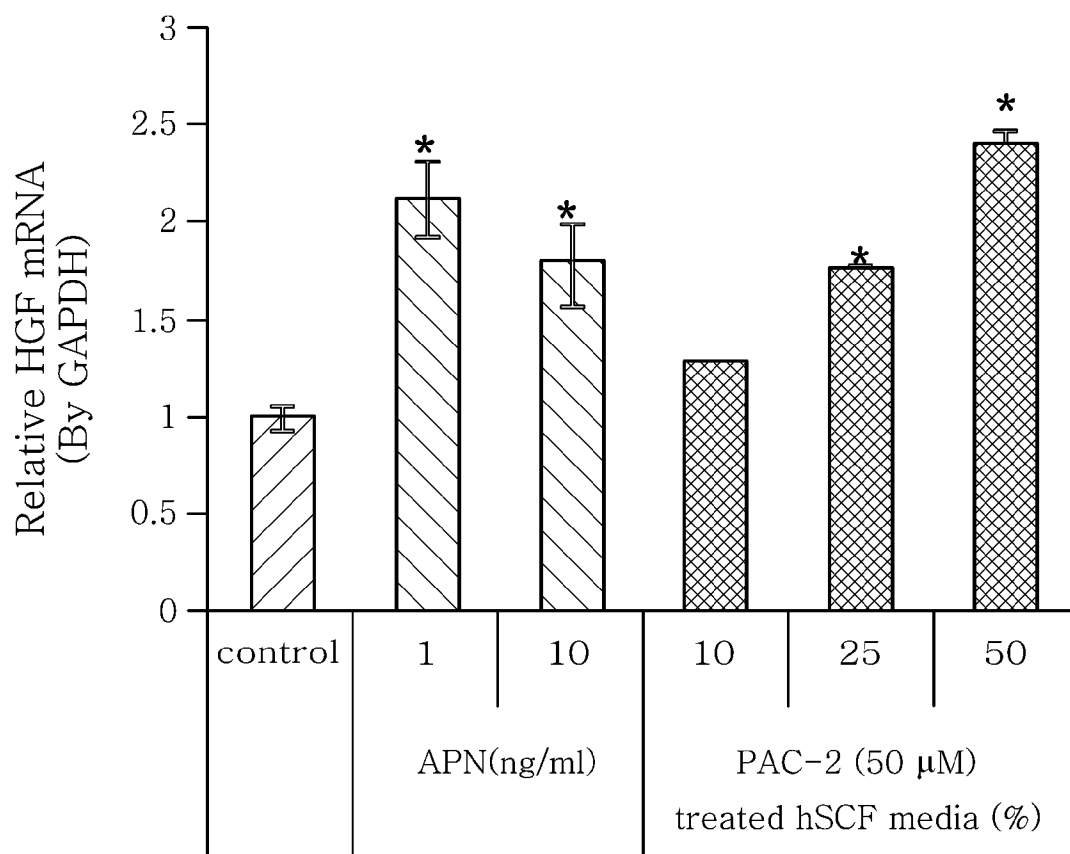
[51]



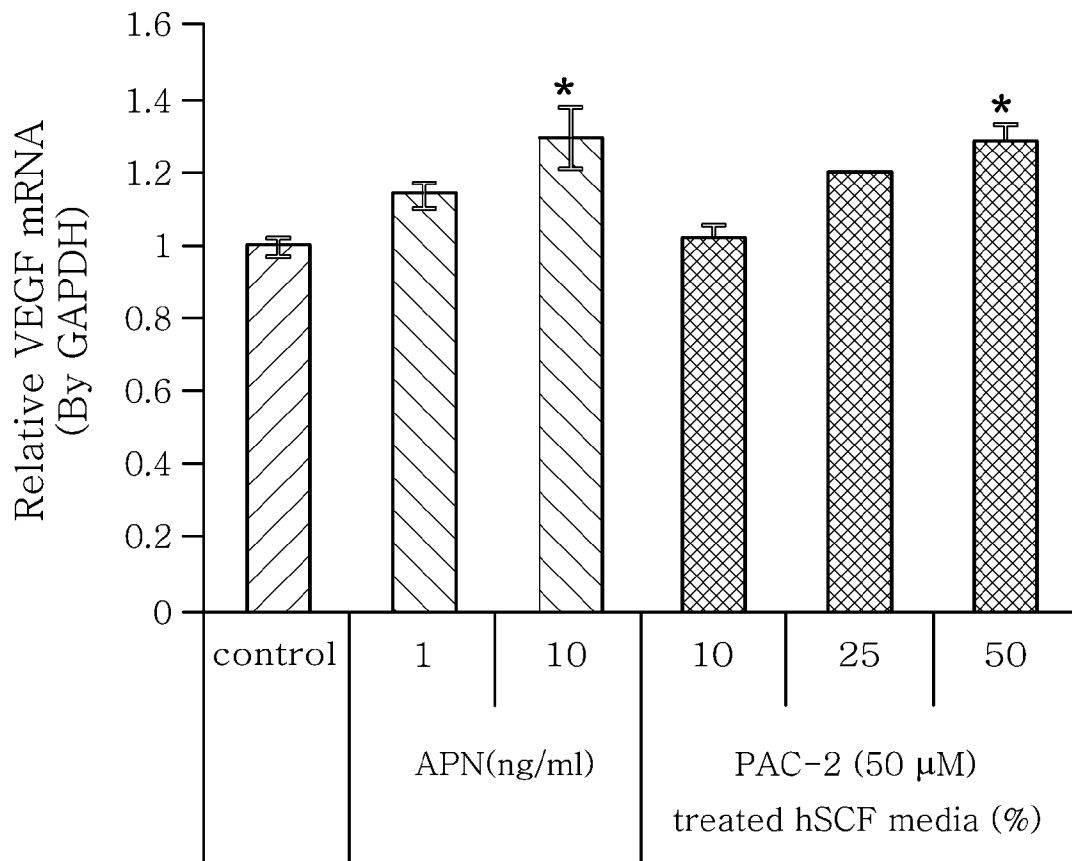
[도2a]



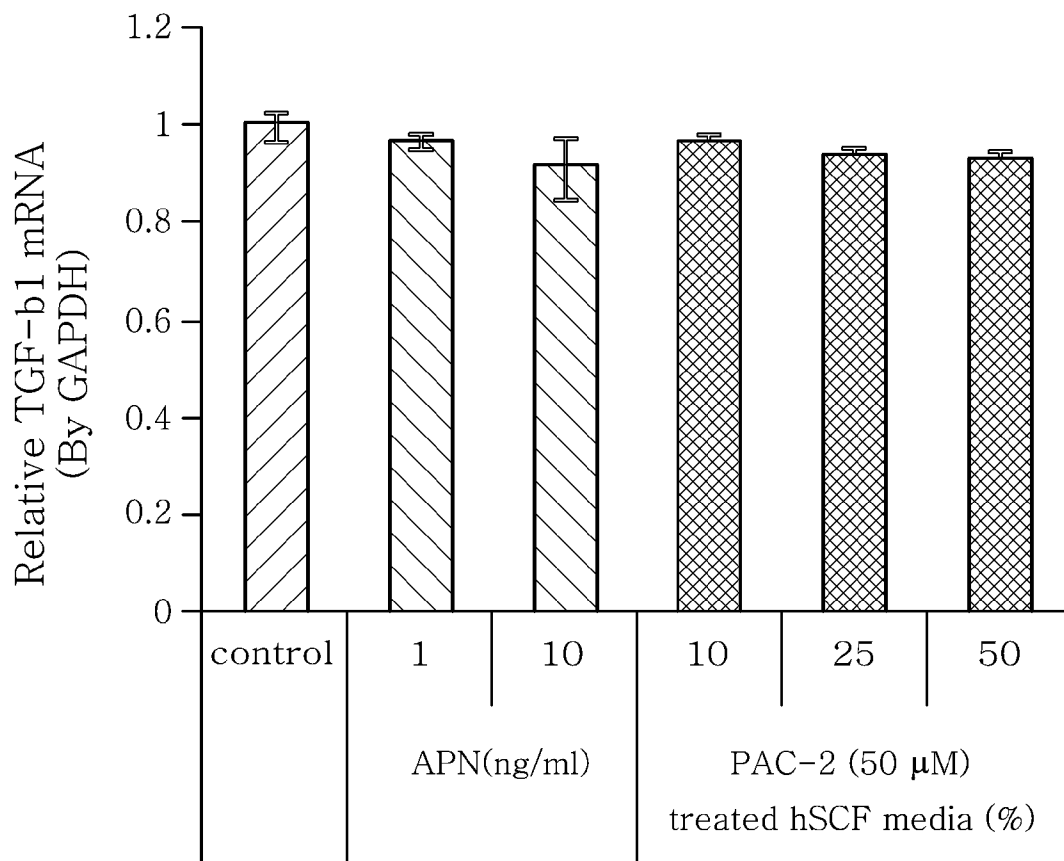
[도2b]



[도2c]

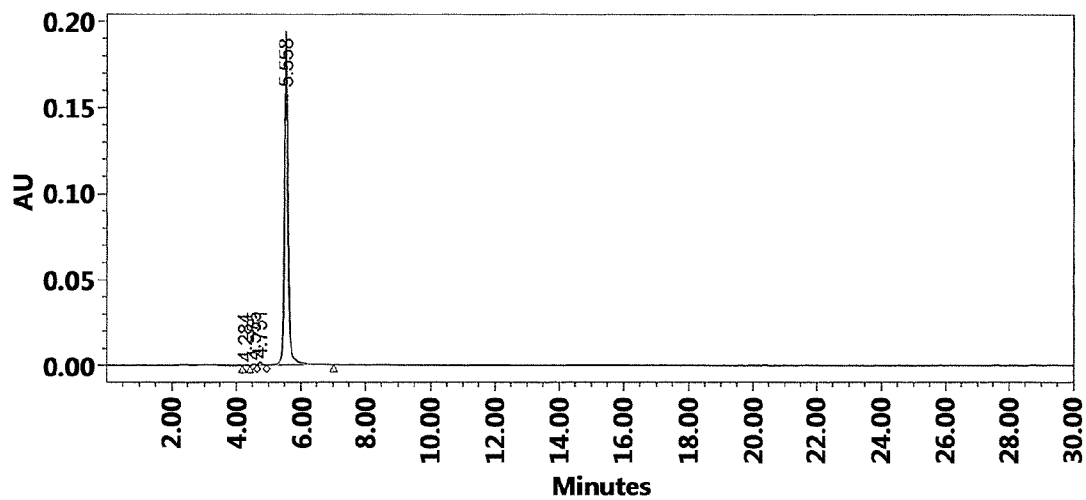


[도2d]



[도3]

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	742	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	160128_rho_seletinoid
Vial:	86	Acq. Method Set:	RHO_CD_50%_iso_MS
Injection #:	1	Processing Method	RHO_seletinoid_380
Injection Volume:	10.00 ul	Channel Name:	2487Channel 2
Run Time:	30.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	
Date Acquired:	1/28/2016 1:57:37 PMKST		
Date Processed:	1/28/2016 4:49:09 PMKST		



Channel: 2487Channel 2; Processed Channel: ;

Result Id: 3133; Processing Method: RHO_seletinoid_380

Processed Channel Descr.:

	RT	Area	% Area	Height
1	4.284	565	0.04	92
2	4.555	6835	0.44	1162
3	4.751	15804	1.02	2269
4	5.558	1525917	98.50	196134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/010084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 309/38(2006.01)i, A61K 31/351(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61Q 7/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 309/38; A61K 7/06; A61K 7/42; A61K 7/48; C07D 213/81; C07D 309/40; A61K 31/351; A61K 8/49; A23L 33/10; A61Q 7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN Express (Registry, Caplus, Marpat, Casreact), Google & Keywords: trimethoxyphenyl, pyranone, trimethoxyphenyl ester, hair growth, hair growth

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1996-0016127 B1 (TAEPYEONGYANG(PACIFIC) CO., LTD.) 04 December 1996 See pages 1, 2; claim 1.	1-11
A	EP 0419901 A1 (SANSHO SEIYAKU CO., LTD.) 03 April 1991 See the entire document.	1-11
A	WO 2014-041362 A1 (UNIVERSITY OF BATH) 20 March 2014 See the entire document.	1-11
A	RHO, H. S. et al., "Kojyl Cinnamate Ester Derivatives Promote Adiponectin Production during Adipogenesis in Human Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, vol. 24, no. 9, pages 2141-2145 See the entire document.	1-11
A	KR 10-1994-0023457 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 17 November 1994 See the entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 DECEMBER 2018 (10.12.2018)

Date of mailing of the international search report

10 DECEMBER 2018 (10.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/010084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1996-0016127 B1	04/12/1996	CA 2141350 A1	02/08/1995
		DE 19502269 A1	03/08/1995
		DE 19502269 C2	04/09/1997
		FR 2715657 A1	04/08/1995
		FR 2715657 B1	30/05/1997
		GB 2285978 A	02/08/1995
		GB 2285978 B	25/03/1998
		IT 1273471 B	08/07/1997
		IT M1950151 A1	01/08/1995
		JP 08-012664 A	16/01/1996
		JP 2648581 B2	03/09/1997
		US 5486624 A	23/01/1996
EP 0419901 A1	03/04/1991	AU 6210490 A	21/03/1991
		CA 2021861 A1	15/03/1991
		JP 03-101609 A	26/04/1991
		JP 2799193 B2	17/09/1998
WO 2014-041362 A1	20/03/2014	EP 2895461 A1	22/07/2015
KR 10-1994-0023457 A	17/11/1994	BR 9401642 A	01/11/1994
		CN 1103578 A	14/06/1995
		DE 69411981 T2	21/01/1999
		EP 0622068 A2	02/11/1994
		EP 0622068 A3	07/12/1994
		EP 0622068 B1	29/07/1998
		JP 06-312918 A	08/11/1994
		JP 3409165 B2	26/05/2003
		KR 10-0275657 B1	15/12/2000
		TW 279798 B	01/07/1996
		US 5556866 A	17/09/1996

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 309/38(2006.01)i, A61K 31/351(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61Q 7/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 309/38; A61K 7/06; A61K 7/42; A61K 7/48; C07D 213/81; C07D 309/40; A61K 31/351; A61K 8/49; A23L 33/10; A61Q 7/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN Express(Registry, Caplus, Marpat, Casreact), Google & 키워드: 트리메톡시 페닐, 피라논, 트리메톡시 페닐 에스테르, 발모, 욱모

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-1996-0016127 B1 (주식회사태평양) 1996.12.04 페이지 1, 2; 청구항 1 참조.	1-11
A	EP 0419901 A1 (SANSHO SEIYAKU CO., LTD.) 1991.04.03 전체 문헌 참조.	1-11
A	WO 2014-041362 A1 (UNIVERSITY OF BATH) 2014.03.20 전체 문헌 참조.	1-11
A	RHO, H. S. 등, "Kojyl cinnamate ester derivatives promote adiponectin production during adipogenesis in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 제24권, 제9호, 페이지 2141-2145 전체 문헌 참조.	1-11
A	KR 10-1994-0023457 A (가부시기 가이샤 하야시바라 세이부쓰 가가꾸 쟁규우쵸) 1994.11.17 전체 문헌 참조.	1-11

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 12월 10일 (10.12.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 12월 10일 (10.12.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1996-0016127 B1	1996/12/04	CA 2141350 A1 DE 19502269 A1 DE 19502269 C2 FR 2715657 A1 FR 2715657 B1 GB 2285978 A GB 2285978 B IT 1273471 B IT MI950151 A1 JP 08-012664 A JP 2648581 B2 US 5486624 A	1995/08/02 1995/08/03 1997/09/04 1995/08/04 1997/05/30 1995/08/02 1998/03/25 1997/07/08 1995/08/01 1996/01/16 1997/09/03 1996/01/23
EP 0419901 A1	1991/04/03	AU 6210490 A CA 2021861 A1 JP 03-101609 A JP 2799193 B2	1991/03/21 1991/03/15 1991/04/26 1998/09/17
WO 2014-041362 A1	2014/03/20	EP 2895461 A1	2015/07/22
KR 10-1994-0023457 A	1994/11/17	BR 9401642 A CN 1103578 A DE 69411981 T2 EP 0622068 A2 EP 0622068 A3 EP 0622068 B1 JP 06-312918 A JP 3409165 B2 KR 10-0275657 B1 TW 279798 B US 5556866 A	1994/11/01 1995/06/14 1999/01/21 1994/11/02 1994/12/07 1998/07/29 1994/11/08 2003/05/26 2000/12/15 1996/07/01 1996/09/17