

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2019/066380 A1

2019년 4월 4일 (04.04.2019)

(43) 국제공개일

(51) 국제특허분류:

A61K 8/49 (2006.01) C12N 5/077 (2010.01)
A61K 8/67 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)

기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술
연구원, Gyeonggi-do (KR). 조은경 (CHO, Eungyung);
17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시
픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/011124

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

(22) 국제출원일: 2018년 9월 20일 (20.09.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 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.

(26) 공개언어: 한국어

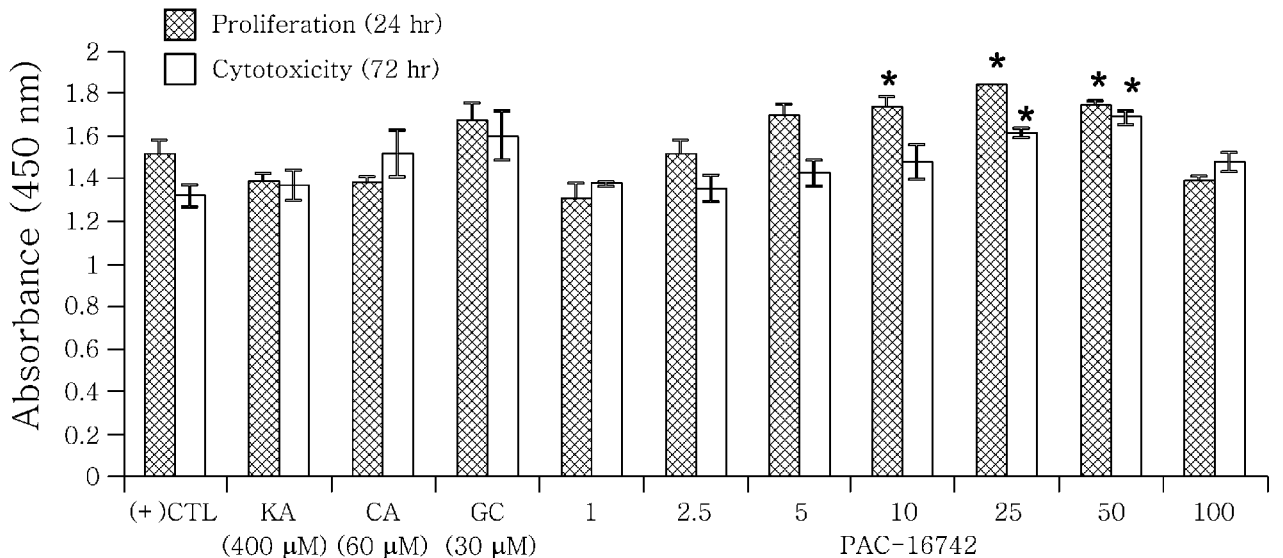
(30) 우선권정보:
10-2017-0127407 2017년 9월 29일 (29.09.2017) KR

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

(72) 발명자: 박필준 (PARK, Pil Joon); 17074 경기도 용
인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원,
Gyeonggi-do (KR). 이태룡 (LEE, Tae Ryong); 17074 경

(54) Title: COMPOSITION FOR PROMOTING ADIPOCYTE DIFFERENTIATION OR ADIPONECTIN, COMPRISING TRIMETHOXY PHENYL COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 트리메톡시 페닐 화합물을 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 촉진용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for promoting adipocyte differentiation or adiponectin production, comprising a trimethoxy phenyl compound, an isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a hydrate thereof, or a solvate thereof as an effective ingredient. A composition according to the present specification promotes adipocyte differentiation or adiponectin production, thereby exhibiting the effect of making the skin plump or increasing skin elasticity. Hence, the composition of the present specification can find various applications as a pharmaceutical composition or cosmetic composition in the field such as that concerning skin damage.

(57) 요약서: 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물에 관한 것으로, 본 명세서에 따른 조성물은 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성을 촉진시키고, 이러한 효과로 피부의 볼륨 또는 탄력을 증진시킬 수 있는 효과를 가진다. 따라서 본 명세서의 조성물은 피부 손상 같은 분야에서 약학 조성물 또는 화장료 조성물로서 다양하게 활용될 수 있다.

WO 2019/066380 A1

(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, 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, 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 화합물을 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 촉진용 조성물

기술분야

- [1] 본 명세서에는 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물이 개시된다.

배경기술

- [2] 피부의 기본적인 구조는 피하지방조직에 의해 유지되며, 이러한 피하지방 조직은 피부의 볼륨과 강도를 좌우하는 역할을 한다. 따라서 기존에 사용되고 있던 피부 외곽층에 있는 진피나 표피에 탄력을 부여하는 방법보다 지방조직의 부피를 증가시키는 것이 피부의 볼륨 및 탄력을 유지할 수 있는 근본적인 해결책이 될 수 있다.
- [3] 구체적으로, 인체에는 노화가 진행됨에 따라 피부에 주름이 생성되고, 동시에 피부 탄력도 또한 감소하게 된다. 주름 생성과 탄력 감소와 같은 피부 노화는 피부 구성 요소인 콜라겐 (collagen), 엘라스틴 (elastin) 과 같은 피부 섬유의 분해 및 감소와 함께 지방세포의 활성 감소, 또 이에 의한 지방구 (lipid droplet) 감소에 의해서 일어나는 복합 현상이다. 그러므로 사람의 지방 세포 분화를 촉진하여 지방구를 생성 및 축적할 수 있다면, 피부의 주름 개선 및 탄력을 개선 할 수 있게 된다.
- [4] 한편, 아디포넥틴은 지방세포에서 특이적으로 분비되는 단백질 호르몬인 아디포카인(adipokine)의 일종으로서, 인슐린의 기능을 증진시키고 인슐린 저항성을 유도함으로써 고혈당, 고인슐린증, 비만, 동맥경화와 같은 심혈관질환 등을 조절하는 데에 중요한 역할을 한다. 또한, 아디포넥틴은 암세포의 전이와 염증반응을 억제하는 기능이 있다.
- [5] 특히, 아디포넥틴은 각질세포의 증식뿐만 아니라 피부에서 필라그린(filaggrin), 하이루론산(hyaluronic acid)과 세포외기질의 발현을 촉진함으로써 상처치료, 섬유화 억제, 피부주름개선, 보습 등의 기능을 수행한다.
- [6] 그러나 이러한 지방 세포 분화 촉진 또는 아디포넥틴 생성 촉진을 위한 물질들이 실제 화장품 조성물 등에 포함되어 인체 내에서 충분한 정도의 피부 볼륨 및 탄력도 증가 효능을 나타내기에는 그 효과가 여전히 미비하여, 소비자로 하여금 화장품 조성물에 대한 최대 사용 만족감을 얻게 하기 어려웠다.
- [7] 따라서, 인체 유래 피하 지방에 대한 실험 결과를 통하여, 보다 개선된 효능의 지방 세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진 조성물에 대한 개발이 필요한 실정이었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 상기에서 살펴본 바와 같이, 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 축진은 피부의 볼륨 및 탄력 유지에 있어서 매우 중요한 인자이다. 이에 대해 본 발명자들은 신규한 트리메톡시 페닐 화합물을 포함하는 조성물이 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성을 촉진시킴을 실험적으로 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [9] 따라서, 본 발명의 목적은 일 측면에서 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 일 측면에서, 본 발명은, 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [11] 일 측면에 있어서, 본 발명의 트리메톡시 페닐 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물은 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성을 촉진시키고, 이러한 효과로 피부의 볼륨 또는 탄력을 증진을 위한 약학 조성물, 화장료 조성물 또는 피부 외용제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [12] 도 1은 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(이하 PAC-16742으로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 코직산(Kogic acid), 신남산(Cinammic acid), 및 글리벤클라미드(glibenclamide)를 인체 유래 피하지방 세포에 처리하여 증식 및 세포 독성 분석 결과를 나타낸 것이다.
- [13] 도 2는 인체 유래 피하지방 세포에 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(도면 상에서 PAC-16742으로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 코직산(Kogic acid), 신남산(Cinammic acid), 및 글리벤클라미드(glibenclamide)를 처리 후, 증식된 지방 세포량을 오일 레드 O(Oil Red O, ORO) 염색하여 확인한 결과를 나타낸 것이다.
- [14] 도 3는 인간 피하지방 세포에 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐 화합물(도면 상에서 PAC-2으로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 코직산(Kogic acid), 신남산(Cinammic acid), 및 글리벤클라미드(glibenclamide)를 처리 후, 이들의 아디포넥틴(도면 상에서 Adipoq로 표시) mRNA 발현 정도(mRNA expression of adiponectin)를 측정하여 나타낸 것이다.
- [15] 도 4는 인간 피하지방 세포에 본 발명의 구현예에 따른 트리메톡시 페닐

화합물(도면 상에서 PAC-2으로 표시)을 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 코직산(Kogic acid), 신남산(Cinammic acid), 및 글리벤클라미드(glibenclamide) 처리 후, 효소결합면역흡착제 검정법(ELISA assay)에 의하여, 아디포넥틴 생성량을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

[16] 도 5은 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

[17] 용어 정의

[18] 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.

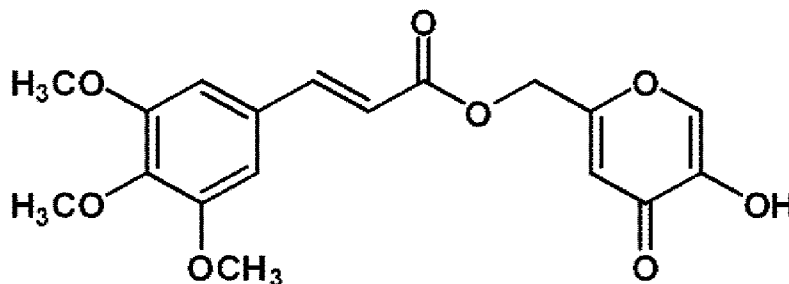
[19] 예시적인 구현예들의 설명

[20] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[21] 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 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물이다.

[22] [화학식 1]

[23]



[24] 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.

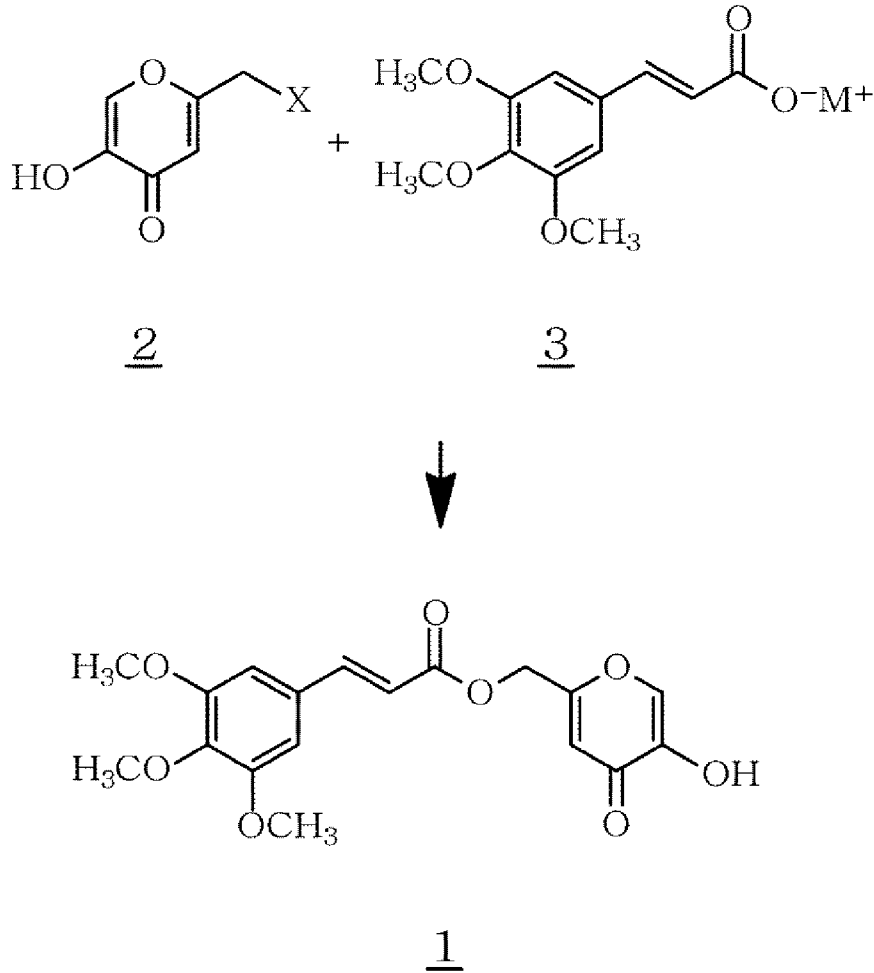
[25] 본 명세서에서 "이성질체"는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른 이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.

[26] 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.

- [27] 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 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는 것을 의미한다.
- [28] 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, 캄페설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 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.
- [29] 본 명세서에서 "수화물(hydrate)"은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.
- [30] 본 명세서에서 "용매화물"은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.
- [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(SOCl₂)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 충분히 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), 아세트니트릴, 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. 구체적으로는 상기 트리메톡시 페닐 화합물을 유효 성분으로 포함하는 경우, 지방세포의 분화 또는 아디포넥틴 생성을 촉진시켜, 피부의 볼륨 또는 탄력을 증진을 위한 약학 조성물, 화장품 조성물 또는 피부 외용제로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [47] 본 명세서에서는 특히, 후술하는 시험예에서 상기 조성물의 효과를 래트 등의 동물이 아닌, 인체 유래 피하지방 세포를 대상으로 실험하여, 상기 조성물을 실제 인체에 화장품 또는 약학 조성물 등으로 적용할 경우 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성촉진 효과가 있다는 것을 명백히 알 수 있다.
- [48] 일 구현예에서, 상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 부피를 기준으로 1 내지 100 μM일 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 지방세포 분화 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 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 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 캡셀제, 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 나트륨염과 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.
- [54] 상기 약학 조성물은 지방 세포 분화 또는 아디포넥틴 생성을 촉진시킬 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 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물은 화장료 조성물일 수 있으며, 화장료 조성물의 외형은 화장품학 또는 피부과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기체를 함유한다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로, 예를 들면, 용액, 겔, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이 크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는, 이온형(리포솜) 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 추진체를 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 겔인 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, 알루미늄히드록사이드, 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 메타히드록사이드, 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 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물은 피부 외용제이며, 상기 피부 외용제는 피부 외부에서 도포되는 어떠한 것이라도 포함될 수 있는 총칭으로서 다양한 제형의 화장품, 의약품이 여기에 포함될 수 있다.

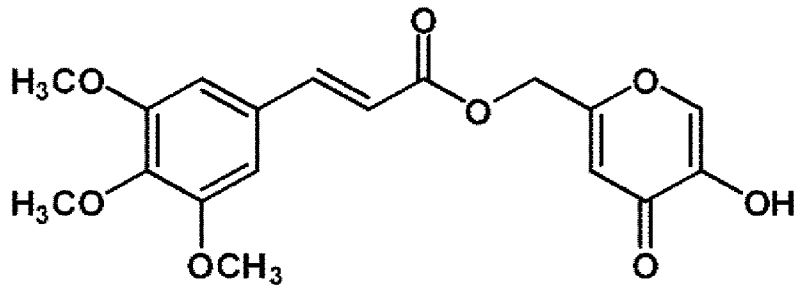
[66] 또한, 상기 본 발명의 일 실시예에 따른 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물은 식품 조성물일 수 있으며, 상기 식품 조성물은 액상 또는 고체 상태의 제형일 수 있고, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제, 과립제, 음료(드링크제), 다이어트바, 초콜렛, 카라멜 제형 또는 과자류 제형일 수 있으며, 그 제형이 특별히 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 유효 성분 외에도 필요에 따라 부형제, 당류, 향료, 색소, 유지류, 단백질 등을 적의 함유할 수 있다.

[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 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진하는 방법이다.

[69] [화학식 1]

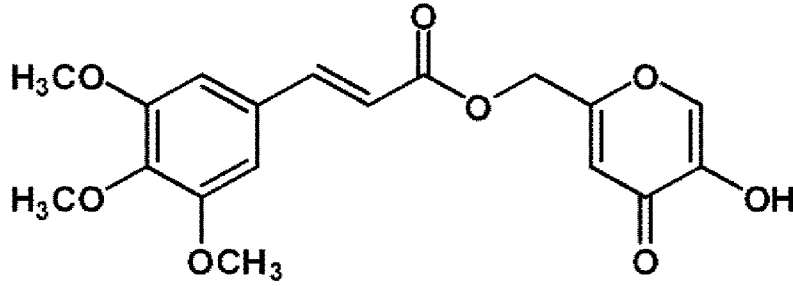
[70]



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

[72] [화학식 1]

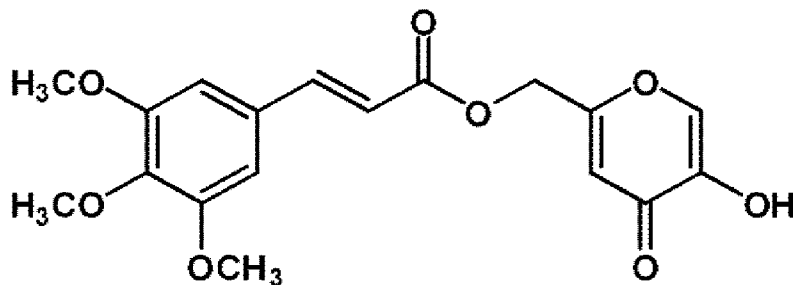
[73]



[74] 본 발명의 또다른 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진하기 위한 하기 화학식 1로 표시되는 트리메톡시 페닐 화합물이다.

[75] [화학식 1]

[76]



[77]

발명의 실시를 위한 형태

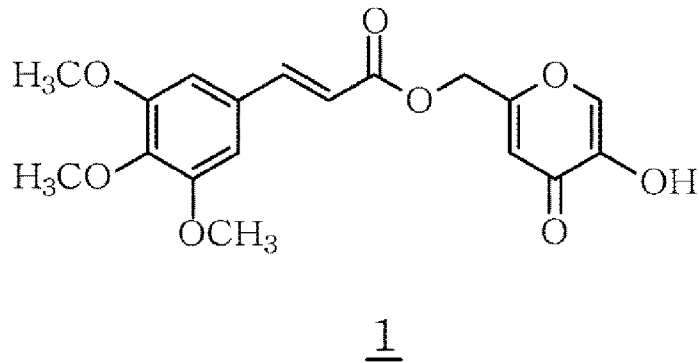
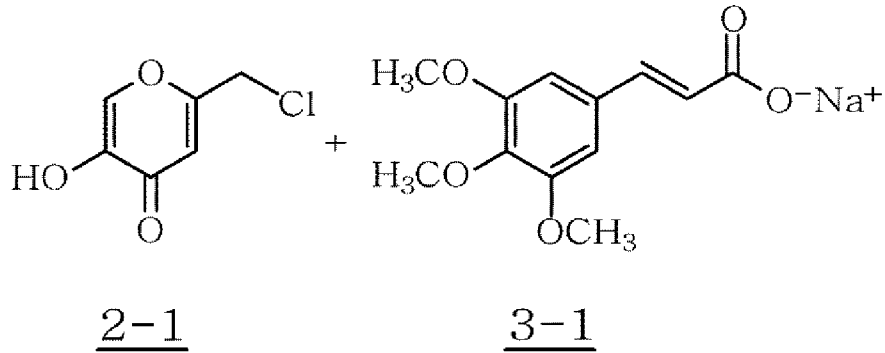
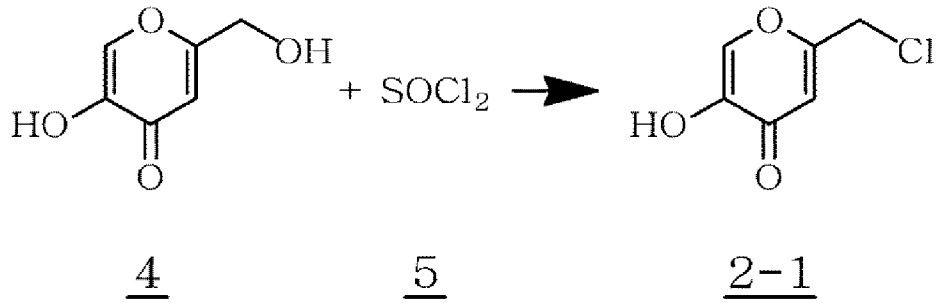
[78] 이하, 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐, 본 발명의 범주 및 범위가 이에 한정되지 않는다.

[79] 제조예: 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

[80] 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.

[81] [반응식 2]

[82]



[83] 상기 반응식 2을 수행한 상세한 과정은 하기와 같다.

[84] 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.

- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 상기 미색 고체의 NMR 결과는 도 5에 나타내었다.
- [88]
- [89] 실시예
- [90] 실시예 1: 지방 세포의 증식 및 세포 독성 분석
- [91] 세포 배양 및 분화
- [92] 인간 피하 지방 세포(human Subcutaneous Fat cells, 이하 hSCFs)와 피하 지방 전구 세포 분화 배지를 ZenBio Inc. (NC, USA)로부터 구입하여 습도가 5 % 인 CO₂ 배양기에서 7일간 배양하였다.
- [93] 분화를 유도하기 위해 배양 7일 후부터, 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 텍사메타손(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)를 격일로 교체하며, 14일을 추가로 배양하였다.
- [94] 세포 증식 및 세포독성 분석
- [95] hSCFs 생존력은 EZ-Cytox 세포 생존능 분석 키트 (MTT assay, Daeil lab Service, South Korea)를 사용하여 제조자의 지시에 따라 측정하였다. 요약하면, hSCFs를 미분화 상태로 7 일 동안 배양하고, 양성대조군인 코직산(Kogic acid, 이하 KA) 400 µM, 신남산(Cinammic acid, 이하 CA) 60 µM, 및 글리벤클라미드(glibenclamide, 이하 GC) 30 µM 및 화학 물질 PAC-2 를 다양한 농도(µM)로 각각 24 시간 및 72 시간 동안 hSCFs에 처리하였다. 그 후, EZ-Cytox 용액 (10 µl)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.
- [96] 실험 결과, 본 발명에 따른 화합물의 양성 대조군인 코직산(Kogic acid), 신남산(Cinammic acid), 및 글리벤클라미드(glibenclamide))과 유사하거나 보다

우수한 수준으로 hSCFs 세포 증식 효과가 있는 것으로 보아, 지방세포 분화가 촉진되었고, 이것이 피부 볼륨 또는 탄력 증가 등의 효과를 가져올 수 있음을 추정할 수 있다.

[97] 또한, 세포 독성 또한, 정상 대조군과 동등하거나, 양성 대조군의 수치를 넘지 않는 수준인 것으로 보아 인체에 유해하지 않은 것을 확인하였다.

[98]

[99] 실시예 2: 지방세포 분화량 분석

[100] 오일 레드 O(Oil Red O, ORO) 염색

[101] 상기 실시예 1에서 배양된 hSCFs에 다양한 농도(μM)의 PAC-2를 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 KA ($400 \mu\text{M}$), CA ($60 \mu\text{M}$), 및 GC ($30 \mu\text{M}$)을 처리하여 총 14일간 분화를 진행하였고, 이후 차가운 PBS(phosphate buffered saline)로 두 번 세척하고 3.7 % 포름 알데히드 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 1 시간 동안 고정시켰다. 고정된 hSCFs를 PBS 중의 60 % 프로필렌 글리콜 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)으로 세척하고 오일 레드 O (60 % 프로필렌 글리콜 중 0.3 % 오일 레드; OSigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 30 분간 처리하였다. 세포를 85 % 프로필렌 글리콜로 3 회 세척하고 수돗물로 헹구었다. Oil Red O 염료로 염색된 지질 액적은 IX71 현미경 (Olympus, Tokyo, Japan)으로 시각화하였다.

[102] 도 2을 참조하면, PAC-2을 포함하는 조성물(도면 상에서 PAC-16742로 표시)의 경우, 양성 대조군인 KA ($400 \mu\text{M}$), CA ($60 \mu\text{M}$), 및 GC ($30 \mu\text{M}$)와 비교하여, 농도가 $10 \mu\text{M}$ 인 경우 양성 대조군과 유사한 수준이나, $25 \mu\text{M}$, $50 \mu\text{M}$ 인 경우 염색된 세포가 눈에 띄게 증가한 것을 확인하였고, 농도가 높아질수록 염색된 세포가 더욱 증가하는 유의미한 결과를 나타내었다. 또한, 기존에 지방세포 분화를 촉진시키는 것으로 알려져 있는 셀레티노이드 G(seletinoid G)와 대비하여서도 유의성이 있음을 확인하였다. 따라서, 본 발명에 따른 트리메톡시 페닐 화합물을 포함하는 조성물의 경우, 지방세포 분화를 효과적으로 촉진시킨다는 사실을 확인하였다.

[103]

[104] 실시예 3: 아디포넥틴 mRNA 발현(mRNA expression of adiponectin) 분석

[105] 실시간 정량 PCR (Real-time quantitative PCR (RT-qPCR))

[106] TRIzol 시약 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 제조사의 지침에 따라, 상기 실시예 1에서 배양된 hSCFs에 다양한 농도(μM)의 PAC-2를 포함하는 조성물, 및 양성대조군인 KA ($400 \mu\text{M}$), CA ($60 \mu\text{M}$), 및 GC ($30 \mu\text{M}$)을 다양한 농도로 처리하여, 총 RNA를 추출하고, RevertAid 제 1 가닥 cDNA 합성 키트 (Thermo Scientific, Pittsburgh, PA, USA)를 사용하여 상보적인 DNA (cDNAs)를 합성하기 위해, $1 \mu\text{g}$ 의 총 RNA를 사용하였다. 약 $1 \mu\text{g}$ 의 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.

[107] 아디포넥틴 mRNA 발현 정도를 표시한 도 3를 참조하면, PAC-2 를 포함하는 조성물의 경우, 양성 대조군인 KA (400 μ M), CA (60 μ M), 및 GC (30 μ M)와 비교하여, 농도가 10 μ M인 경우 아디포넥틴 mRNA의 발현이 양성 대조군과 유사한 수준이나, 농도가 25 μ M인 경우 3배 이상, 50 μ M인 경우 5배 이상 차이가 나는 것을 확인하였고, 농도가 높아질수록 발현 정도가 높아지는 유의미한 결과를 나타내었다.

[108]

[109] 실시예 4: 아디포넥틴의 생성량 분석

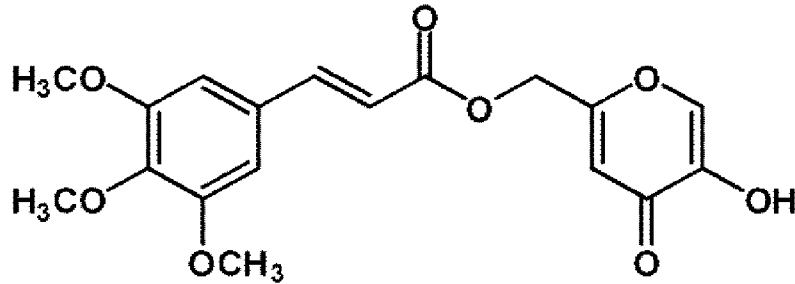
[110] 효소결합면역흡착제 검정법(ELISA assay)

[111] 상기 실시예 1에서 배양된 hSCFs에 양성 대조군인 KA (400 μ M), CA (60 μ M), 및 GC (30 μ M) 및 PAC-2를 포함하는 조성물을 다양한 농도로 처리하였다. 배양 배지를 수집하고 13,000 rpm에서 15 분간 원심 분리하여 파편을 제거하였다. 분비된 아디포넥틴은 제조자의 지시에 따라 측정하였다 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA).

[112] 도 4를 참조하면, PAC-2 를 포함하는 조성물의 경우, 양성 대조군인 양성 대조군인 KA (400 μ M), CA (60 μ M), 및 GC (30 μ M)와 비교하여, 농도가 10 μ M인 경우 아디포넥틴의 용출량이 양성 대조군과 유사한 수준이나, 25 μ M인 경우 3배 이상, 50 μ M인 경우 7배 이상 차이가 나는 것을 확인하였고, 농도가 높아질수록 배지내 용출된 아디포넥틴의 정량 결과가 높아지는 유의미한 결과를 나타내었다.

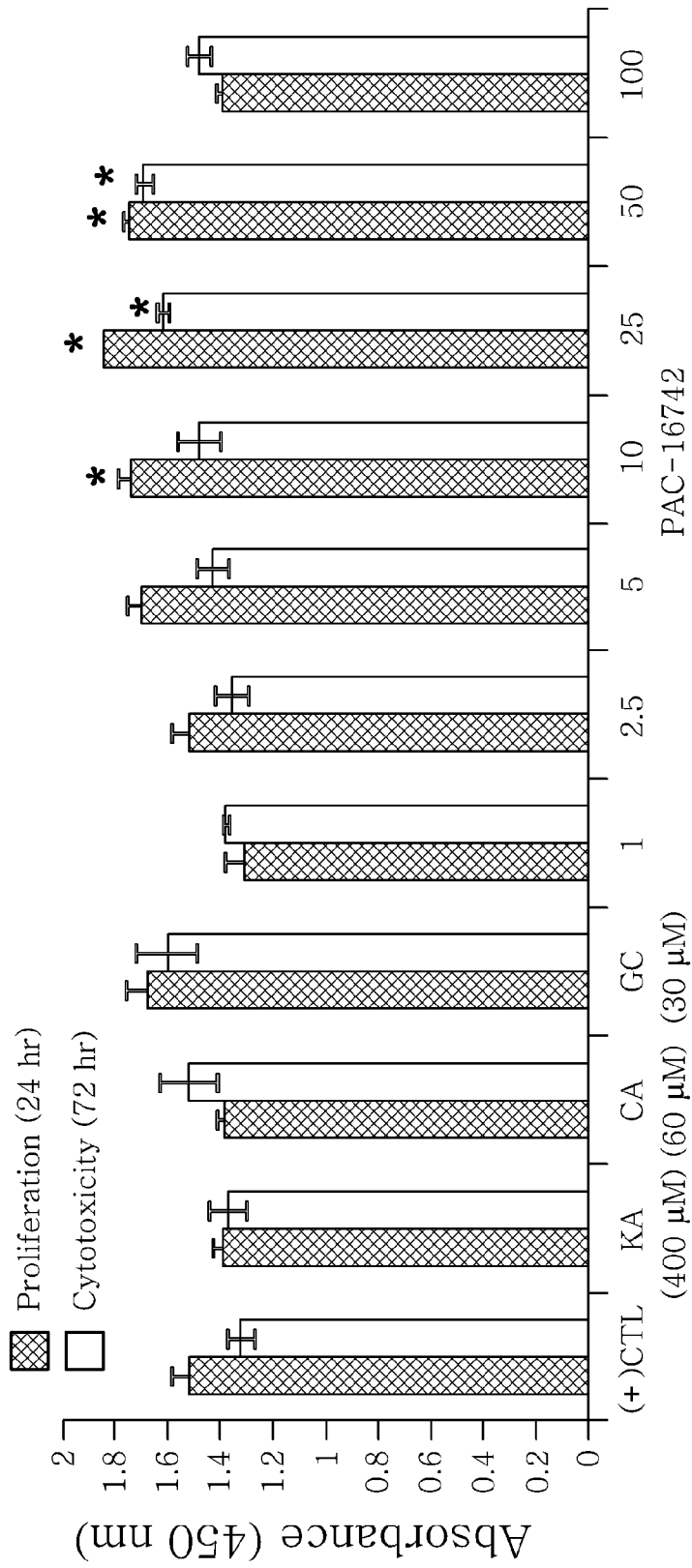
청구범위

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

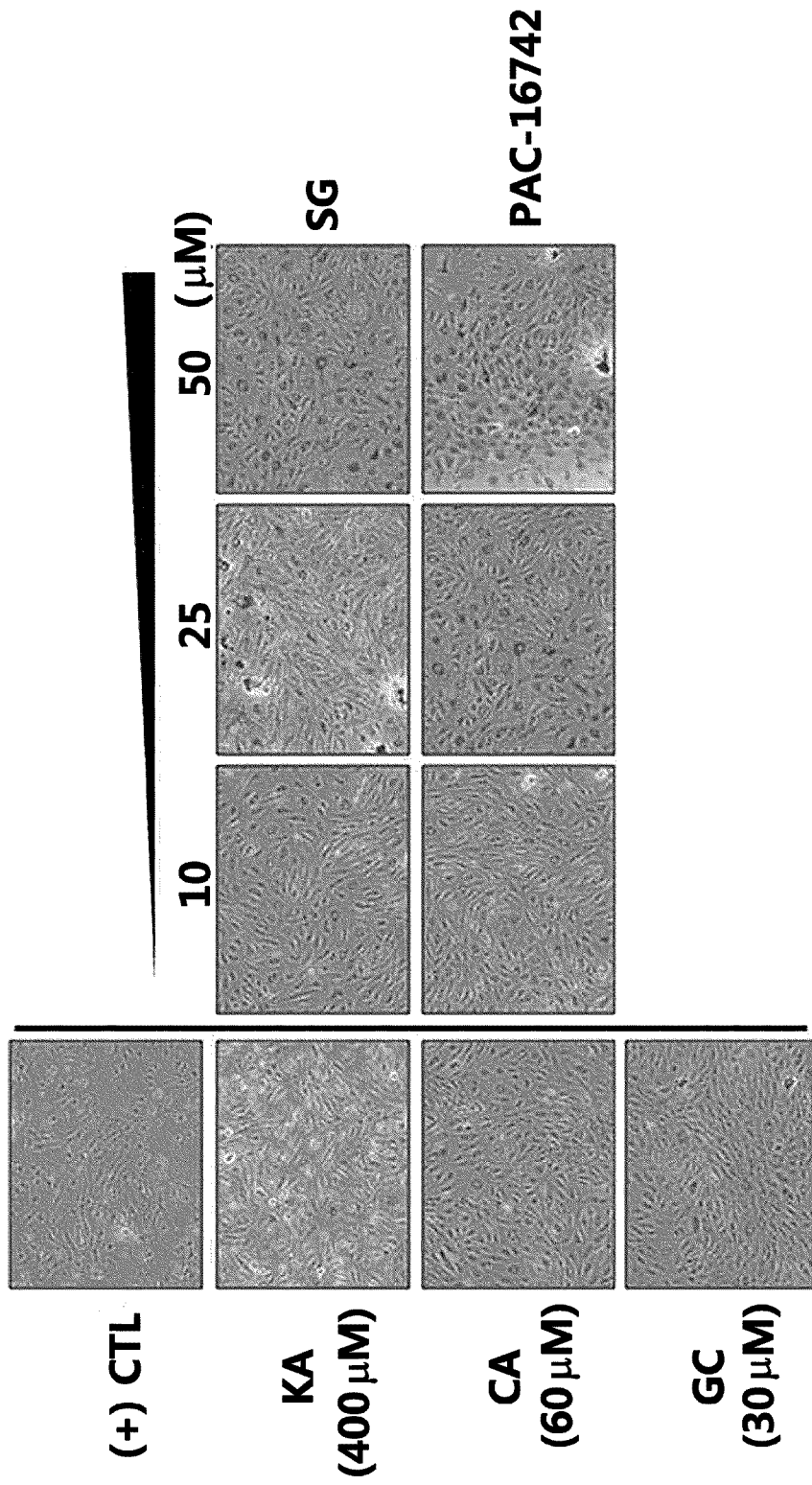


- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 부피를 기준으로 1 내지 100 μ M인 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 약학 조성물인 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.
- [청구항 4] 제5항에 있어서,
상기 조성물은 화장품 조성물인 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 피부 외용제인 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 비타민 D를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 지방세포 분화 또는 아디포넥틴 생성 촉진용 조성물.

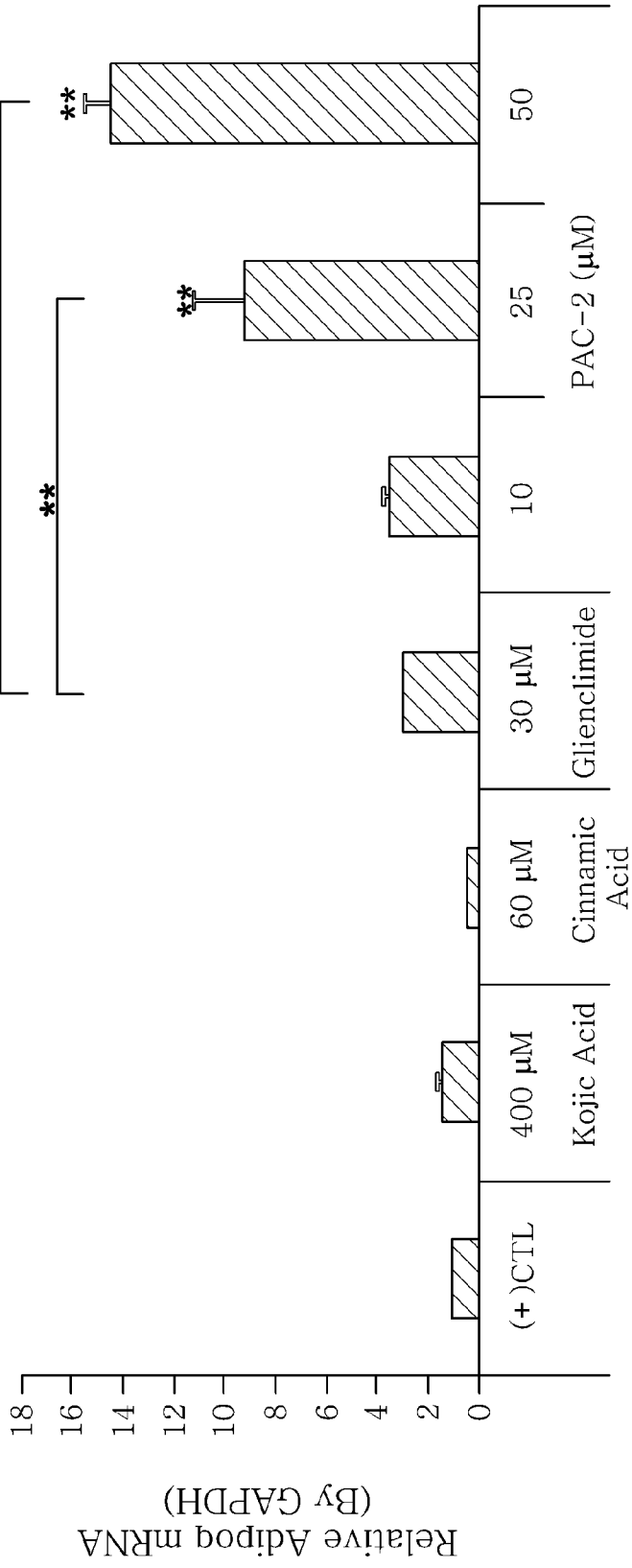
[도 1]



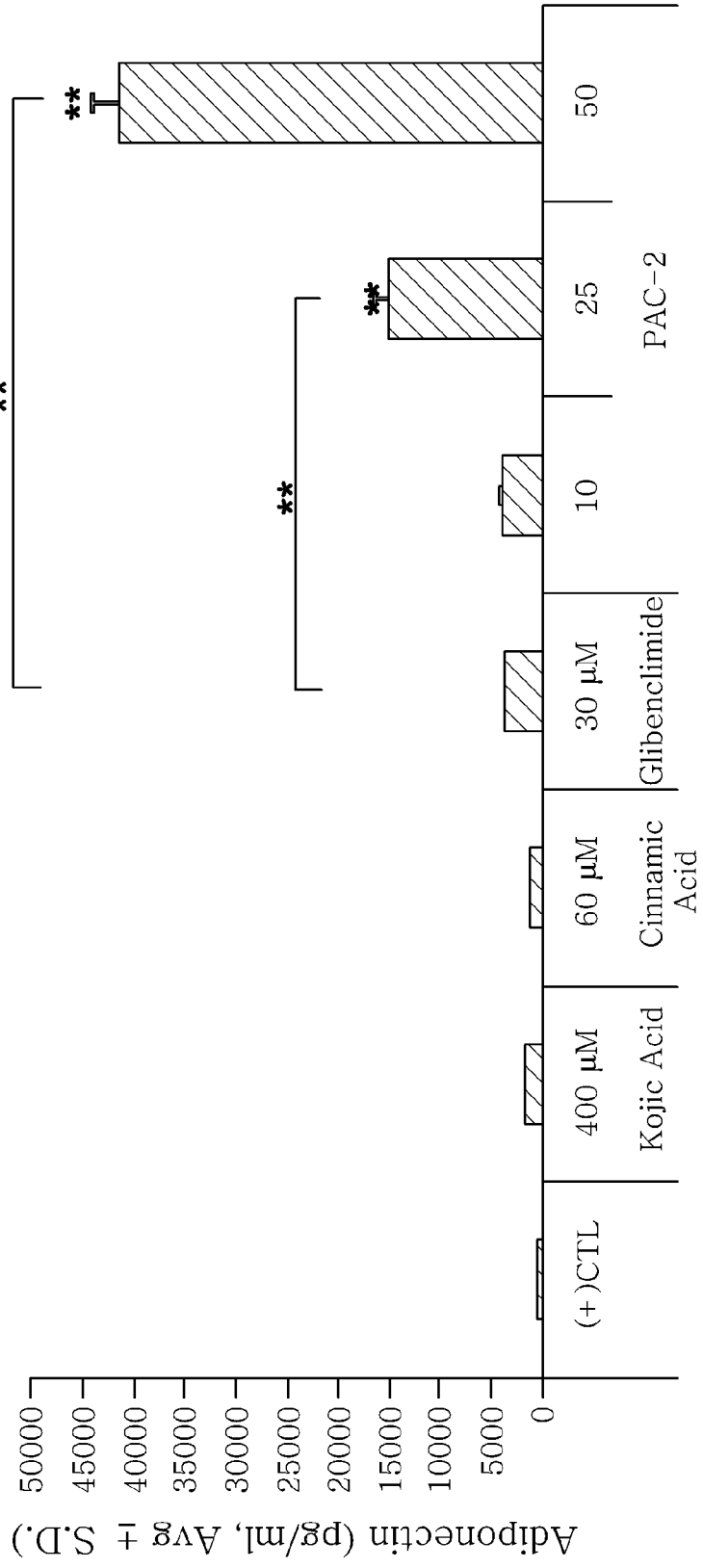
[도2]



[도3]

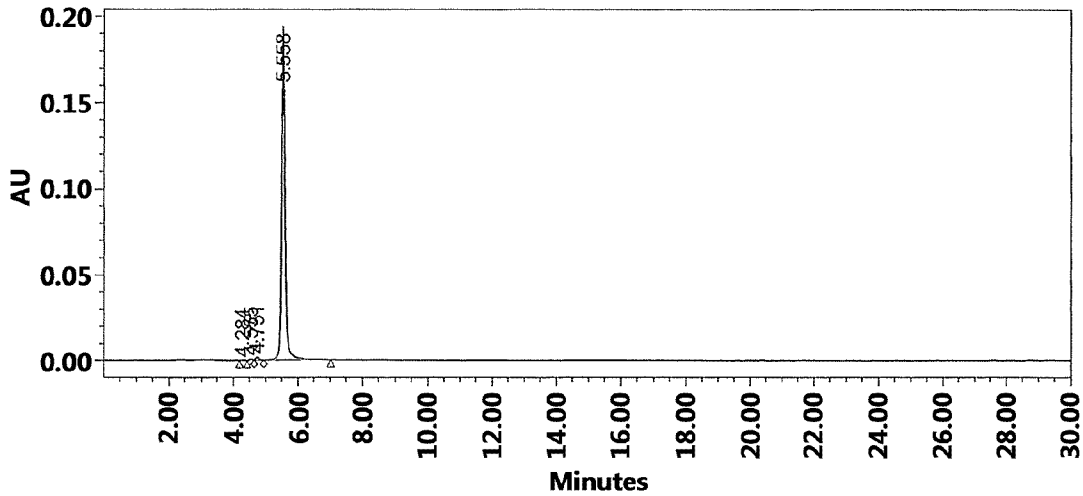


[도4]



[도5]

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 PM KST		
Date Processed:	1/28/2016 4:49:09 PM KST		



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/KR2018/011124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/49(2006.01)i, A61K 8/67(2006.01)i, C07K 14/575(2006.01)i, C12N 5/077(2010.01)i, A61Q 19/00(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)

A61K 8/49; A61K 31/357; A61K 31/366; A61K 7/42; A61K 7/48; C07D 309/40; A61K 8/67; C07K 14/575; C12N 5/077; A61Q 19/00

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) & Keywords: trimethoxyphenyl, hydroxypyranone, fat cell, adiponectin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015-108394 A1 (AMOREPACIFIC CORPORATION) 23 July 2015 See claims 1-3.	1-7
A	KR 10-1996-0016127 B1 (TAEPYEONGYANG CORPORATION) 04 December 1996 See the entire document.	1-7
A	COSTA, F. L. P. et al., "Conformational Analysis, Experimental and GIAO-DFT 13C NMR Chemical Shift Calculation on 2'-hydroxy-3,4,5-trimethoxy-chalcone", Journal of the Brazilian Chemical Society, vol. 28, no. 11, 31 March 2017, pages 2130-2135 See the entire document.	1-7
A	EP 0419901 A1 (SANSHO SEIYAKU CO., LTD.) 03 April 1991 See the entire document.	1-7
A	RAMKUMAR, K. et al., "Discovery of 3-acetyl-4-hydroxy-2-pyranone Derivatives and Their Difluoridoborate Complexes as a Novel Class of HIV-1 Integrase Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 16, 30 August 2008, pages 8988-8998 See the entire document.	1-7



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

31 DECEMBER 2018 (31.12.2018)

Date of mailing of the international search report

02 JANUARY 2019 (02.01.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-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/KR2018/011124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2015-108394 A1	23/07/2015	CN 105873584 A	17/08/2016
		EP 3097913 A1	30/11/2016
		EP 3097913 A4	28/06/2017
		JP 2017-502955 A	26/01/2017
		KR 10-2015-0086681 A	29/07/2015
		US 2016-0324824 A1	10/11/2016
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
		KR 10-1991-0005850 A	27/04/1991

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 8/49(2006.01)i, A61K 8/67(2006.01)j, C07K 14/575(2006.01)i, C12N 5/077(2010.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 A61K 8/49; A61K 31/357; A61K 31/366; A61K 7/42; A61K 7/48; C07D 309/40; A61K 8/67; C07K 14/575; C12N 5/077; A61Q 19/00

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) & 키워드: 트리메톡시페닐, 히드록시피라논, 지방세포, 아디포넥탄

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2015-108394 A1 (AMOREPACIFIC CORPORATION) 2015.07.23 청구항 1-3 참조.	1-7
A	KR 10-1996-0016127 B1 (주식회사태평양) 1996.12.04 전체 문헌 참조.	1-7
A	COSTA, F. L. P. 등, "Conformational analysis, experimental and GIAO-DFT 13C NMR chemical shift calculation on 2'-Hydroxy-3,4,5-trimethoxy-chalcone", Journal of the Brazilian Chemical Society, 제28권, 제11호, 2017.03.31, 페이지 2130-2135 전체 문헌 참조.	1-7
A	EP 0419901 A1 (SANSHO SEIYAKU CO., LTD.) 1991.04.03 전체 문헌 참조.	1-7
A	RAMKUMAR, K. 등, "Discovery of 3-acetyl-4-hydroxy-2-pyranone derivatives and their difluoridoborate complexes as a novel class of HIV-1 integrase Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 제16권, 2008.08.30, 페이지 8988-8998 전체 문헌 참조.	1-7

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
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2018년 12월 31일 (31.12.2018)	국제조사보고서 발송일 2019년 01월 02일 (02.01.2019)
--	---

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
WO 2015-108394 A1	2015/07/23	CN 105873584 A	2016/08/17
		EP 3097913 A1	2016/11/30
		EP 3097913 A4	2017/06/28
		JP 2017-502955 A	2017/01/26
		KR 10-2015-0086681 A	2015/07/29
		US 2016-0324824 A1	2016/11/10
KR 10-1996-0016127 B1	1996/12/04	CA 2141350 A1	1995/08/02
		DE 19502269 A1	1995/08/03
		DE 19502269 C2	1997/09/04
		FR 2715657 A1	1995/08/04
		FR 2715657 B1	1997/05/30
		GB 2285978 A	1995/08/02
		GB 2285978 B	1998/03/25
		IT 1273471 B	1997/07/08
		IT MI950151 A1	1995/08/01
		JP 08-012664 A	1996/01/16
		JP 2648581 B2	1997/09/03
		US 5486624 A	1996/01/23
		EP 0419901 A1	1991/04/03
CA 2021861 A1	1991/03/15		
JP 03-101609 A	1991/04/26		
JP 2799193 B2	1998/09/17		
KR 10-1991-0005850 A	1991/04/27		