

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096135

(43) 공개일자 2020년08월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/341 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)*A61K 8/49* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)*A61Q 19/00* (2006.01) *A61Q 5/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/341 (2013.01)*A23L 33/10* (2016.08)

(21) 출원번호 10-2020-0008493

(22) 출원일자 2020년01월22일

심사청구일자 2020년01월22일

(30) 우선권주장

1020190013868 2019년02월01일 대한민국(KR)

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

김은기

서울특별시 영등포구 당산로 214 (당산동5가, 당산 삼성래미안) 423동 904호

신정현

인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 77 (송도동, 더샵 엑스포) 903동 1002호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

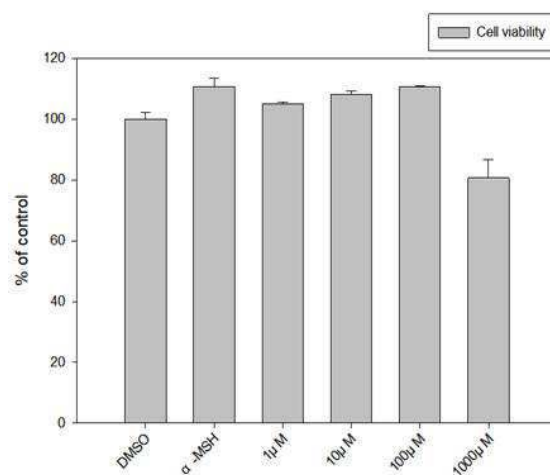
이원희

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **백모 예방용 및 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물****(57) 요약**

본 발명은 백모 예방용 및 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로,

본 발명의 약학적 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모 예방 또는 개선 및 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 8/4973 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A61Q 5/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/318 (2013.01)

(72) 발명자

조동규

인천광역시 연수구 먼우금로 126 (동춘동, 현대대
림2차아파트)208동 1204호

이향복

인천광역시 남동구 석산로 35 (간석동, 간석마을풍
림아이원아파트) 108동 2003호

최선주

경기도 김포시 감정로 75 (감정동, 신안실크밸리2
차아파트)201동 1202호

김가영

전라북도 군산시 번영로 86 (경장동,
오르밀아파트) 101동1501호

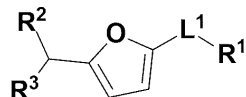
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L^1 은 $-C(=O)-$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬렌, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬카보닐옥시, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 알릴옥시 또는 C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬옥시이고; 및

R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이거나, 또는, R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

L^1 은 $-C(=O)-$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬렌, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬카보닐옥시, 페닐- C_{1-2} 알킬, 알릴옥시 또는 페닐- C_{1-2} 알킬옥시이고; 및

R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알콕시이거나, 또는, R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외하는 것을 특징으로 하는, 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

L^1 은 $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 메틸, 에틸, 메틸카보닐옥시, 벤질, 알릴옥시 또는 벤질옥시이고; 및

R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 메틸 또는 메톡시이거나, 또는, R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외하는,

백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

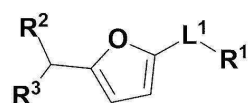
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물군으로부터 선택되는 어느 하나인, 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

- <1> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카브알데하이드;
- <2> 5-((벤질옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드;
- <3> 5-((알릴옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드;
- <4> N-벤질-5-포밀퓨란-2-카복사미드;
- <5> 5-포밀-N-프로필퓨란-2-카복사미드;
- <6> 5-포밀-N-메틸퓨란-2-카복사미드;
- <7> 벤질 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;
- <8> 알릴 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;
- <9> 메틸 5-(디메톡시메틸)퓨란-2-카복실레이트;
- <10> 메틸 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;
- <11> 에틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트;
- <12> 퓨란-2,5-디일디메탄올;
- <13> 메틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트;
- <14> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실릭 애시드;
- <15> 1-(5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)퓨란-2-일)에탄올;
- <16> 1-(5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일)에탄올;
- <17> 퓨란-2,5-디카브알데하이드;
- <18> 5-(1-하이드록시에틸)퓨란-2-카브알데하이드;
- <19> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)에틸 아세테이트;
- <20> 5-(1-하이드록시프로필)퓨란-2-카브알데하이드; 및
- <21> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)프로필 아세테이트.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물:

[화학식 1]



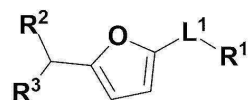
상기 화학식 1에서,

L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 약학적 조성물:

[화학식 1]



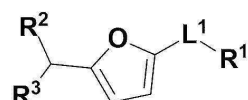
상기 화학식 1에서,

L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 화장품 조성물:

[화학식 1]



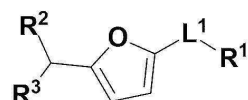
상기 화학식 1에서,

L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



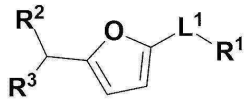
상기 화학식 1에서,

L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 10

제1항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제1항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 멜라노블라스트 세포 이동(migration)을 촉진시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제1항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 멜라노블라스트 세포의 세포 분화를 촉진시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 백모 예방용 및 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 백모증((白毛症)은 머리카락, 눈썹, 속눈썹 등의 모모(毛母)에 있는 멜라노사이트(melanocyte)에 의해 생성되는 멜라닌(melanine) 감소에 의한 모발의 회백색화·백색화이다. 백모증의 발생기전은 현재까지 알려진 바에 의하면 모낭에서 멜라닌 색소를 형성하는 멜라노사이트의 수가 감소되고, 멜라닌을 주위 각질형성 세포로 이동시키지 못하여 색소의 결핍이 일어나기 때문인 것으로 알려져 있다.

[0004] 모낭(hair follicle)의 위쪽은 표피(epidermis)에서 관 형상을 한 함입된 형태로 진피의 깊은 층까지 뻗어있다. 모낭의 아래쪽 또는 모구(hair bulb)는 모유두(papilla)에 위치하는 함입부를 포함한다. 모구의 아래쪽에 위치한 모유두 주변은 증식도(degree of proliferation)가 높은 기질 세포들(matrix cell)이 분포하는 지역이다. 이러한 세포들은 모발을 구성하게 되는 각질화된 세포들의 전구체(precursors)이다. 이러한 전구체들이 증식한 결과로 만들어진 세포들은 모구에서 수직적으로 이동하고 차츰 모구의 위쪽 부분이 각질화되고, 각질화된 세포들이 모여서 모간(hair stalk)을 형성한다.

[0005] 또한, 머리카락(head hair)과 체모(bodily hair)의 색은 어느 정도는 두 개의 멜라닌 그룹의 양과 비율에 기초한다; 유멜라닌(umelanins(갈색 및 검은색 색소)) 및 페오멜라닌(pheomelanins(붉은색과 노란색 색소)). 머리카락과 체모의 색소 침착은 모낭의 모구에 멜라노사이트가 존재해야 한다. 멜라노사이트에서 생성된 멜라닌은 착색된 모발 또는 체모 가닥을 만드는 모간을 형성하기 위하여 케라티노사이트(keratinocytes)로 전달된다. 이러

한 구조는 "모낭 색소침착 단위(follicular pigmentation unit)"로 알려져 있다.

- [0006] 나아가, 포유류에서 멜라닌 생성은 적어도 세 개의 효소인 티로시나아제(tyrosinase), 도파크롬 토토머라아제(DOPAchrome tautomerase(TRP-2)) 및 DHICA 산화효소(DHICAoxidase (TRP-1))가 관여하며, 이러한 세 개 효소의 활성은 멜라닌 생합성이 최고로 활성화되기 위해 필수적인 것으로 알려져 있다.
- [0007] 먼저, 상기 티로시나아제는 멜라닌의 생합성을 개시하거나 멜라닌 형성을 제한하는 효소로 일컬어진다. 또한, 티로시나아제는 티로신에서 도파로의 산화를 촉매하고 그 다음 도파퀴논으로의 산화를 촉매한다. 도파퀴논 화합물은 시스테인(cysteine) 존재하에서 자연적으로 도파크롬(dopachrome) 또는 시스테인도파(cysteinyl dopa) 유도체로 변형된다.
- [0008] 상기 TRP-2는 5,6-디하이드록시인돌-2-카복실산(5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA))으로 도파크롬의 토토머화를 촉매한다. TRP-2의 존재하에서, 도파크롬은 자연적으로 탈카복실화를 거쳐 5,6-dihydroxyindole(DHI)을 형성한다. 또한, 상기 TRP-1은 DHICA 화합물을 산화시켜 퀴논 유도체를 형성한다.
- [0009] 백모증은 모근의 멜라닌 세포 및 멜라닌 세포의 전구 세포 모두에 영향을 받으며, 모발 멜라닌 세포의 특이적이며 점진적인 고갈과 연계되어 있다. 모낭에 존재하는 기타 유형의 세포는 영향을 받지 않는다. 또한, 이런 멜라닌 세포의 고갈은 표피에서는 관찰되지 않는다. 모근 내 멜라닌 세포 및 멜라닌 세포 전구체의 이러한 점진적이며 특이적인 고갈 원인은 아직까지 확인되지 않았다.
- [0010] 또한, 머리카락과 체모는 주기(cycle)를 갖는다. 이러한 주기는 성장기(anagenic phase), 퇴행기(catagenic phase) 그리고 휴지기(telogenic phase)로 이루어지며, 이후에 새로운 성장기로 발전된다. 이러한 모발 주기의 결과, 모낭 색소침착 단위 또한 반드시 주기적으로 재개된다. 사람에게서 퇴행기에서 성장기로의 전이 동안에, 불활성 멜라노사이트의 일부가 증식하고, 발생기 단계에 있는 모구의 모유두 주변에 위치한, TRP-2를 제외한 타이로시나아제 및 TRP-1과 같은 멜라닌 합성에 필요한 효소를 발현시키기 시작한다. 이와 병행하여, 모낭의 상부 층에서, 나머지 휴(quiescent)멜라노사이트는 불활성화상태로 남아있다. 타이로시나아제 및 TRP-1 효소는 성장기 동안 모구의 멜라노사이트에서 발현되나, 퇴행기 및 휴지기 동안에는 멜라노사이트에서 더 이상 발현되지 않는다. 따라서, 사람의 모낭에서 멜라노사이트의 정상적인 주기는 모낭의 상부에 존재하는, 모낭 색소침착 단위를 재생하기 위하여 주기적으로 활성화될 수 있는 멜라노사이트 전구체가 존재할 것을 요한다.
- [0011] 유럽공개특허 EP 1870081은 백모증을 치료하기 위한 엘라그산(ellagic acid) 또는 이들의 유도체를 유효성분으로 함유하는 조성물에 대해서 개시하고 있다.
- [0012] 한편, 백반증(vitiligo)은 멜라닌세포 (melanocytes)의 소실에 의해 피부에 다양한 크기와 모양이 탈색반점이 나타나는 후천성 탈색소 질환이다. 백반증은 세계인구의 0.1% - 0.2%로 다양하게 발생하고 환자에게는 미용학적으로 문제가 될수 있으며, 대인 관계에 있어서 어려움을 유발하는 등 정신적으로 심각한 문제를 야기시킬 수 있다. 조직학적으로 백반증의 탈색된 부위에는 표피의 멜라닌세포의 손실이 나타나고 그 원인은 아직 확실히 알려지지 않았으나, 자가면역적, 신경학적, 자가파괴, 스트레스, 바이러스 가설 등이 논의되고 있다.
- [0013] 백반증 치료에는 여러 가지 방법이 사용되고 있다. 탈색 부위를 지닌 백반증 환자는 종종 8-methoxypsoralen(8-MOP)와 ultraviolet (UV) A radiation (PUVA therapy)로 성공적으로 치료가 된다. 이 치료법은 모낭이 집중된 부위에서 색소 재침착이 잘 일어나고 색소 재침착은 천천히 일어난다. 모낭이 집중된 부위의 색소 재침착 패턴을 보면 모낭 말단의 멜라닌세포 전구체인 멜라노블라스트(멜라닌아세포, melanoblast)가 존재한다.
- [0014] 백반증 환자는 표피의 멜라닌세포의 활성은 잃었지만 모낭의 외부 모근초의 멜라노블라스트 세포는 영향을 받지 않는다. 이와 같이 비활성 멜라닌세포의 존재는 백반증 환자의 색소 재침착을 유도하는 가능성으로서 제시되고 있다. 효과적인 치료제는 비활성 멜라노블라스트를 표피 가까이 존재하는 외부 모근초의 표면에 따라 분화, 증식 그리고 이동을 촉진시키는 물질로 제시되고 있다. 멜라노블라스트는 비탈색 세포로 멜라닌세포의 선구물질로 정의된다. 멜라노블라스트는 티로시나아제가 결핍되었고 DOPA 염색이 되지 않거나 멜라닌을 생성한다.
- [0015] 따라서, 멜라노블라스트는 멜라닌세포로 분화하는데 천연물의 효과와 그 메커니즘의 특성을 이해하는데 이상적인 모델로서 제공된다.
- [0016] 대한민국 공개특허 1020120003649에서는 닥나무 추출물을 함유하는 백모 박지용 및 백반증 치료용 조성물에 대하여 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

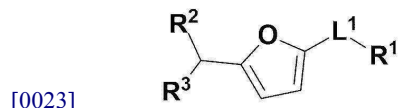
[0018] 본 발명의 일 목적은 백모 예방용 및 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0021] 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0022] [화학식 1]

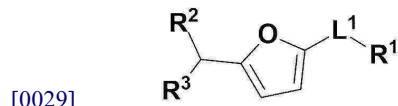


[0024] 상기 화학식 1에서,

[0025] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0027] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물이 제공된다:

[0028] [화학식 1]

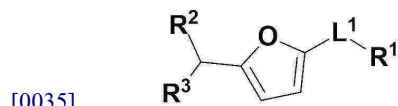


[0030] 상기 화학식 1에서,

[0031] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0033] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 약학적 조성물이 제공된다:

[0034] [화학식 1]



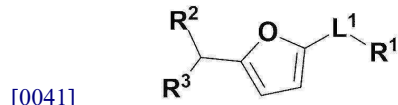
[0036] 상기 화학식 1에서,

[0037] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0039] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물

또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 화장품 조성물이 제공된다:

[0040] [화학식 1]

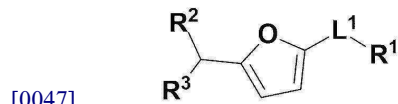


[0042] 상기 화학식 1에서,

[0043] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0045] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물이 제공된다:

[0046] [화학식 1]

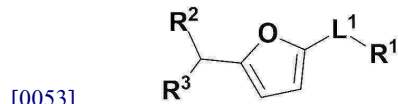


[0048] 상기 화학식 1에서,

[0049] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0051] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물이 제공된다:

[0052] [화학식 1]

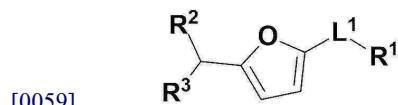


[0054] 상기 화학식 1에서,

[0055] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0057] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료 방법이 제공된다:

[0058] [화학식 1]

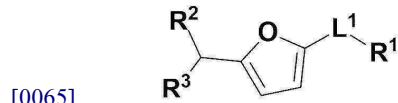


[0060] 상기 화학식 1에서,

[0061] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0063] 본 발명의 다른 측면에 따라, 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료에 있어서의, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도가 제공된다:

[0064] [화학식 1]



[0066] 상기 화학식 1에서,

[0067] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

발명의 효과

[0069] 본 발명의 약학적 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모 예방 또는 개선 및 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0071] 도 1은 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 실시예 2-10 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 생존율을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 실시예 2-10 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 9는 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 10은 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 11은 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 12는 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 내 멜라닌 함량을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 13은 실시예 1 화합물 처리 농도(1-1000 μ M)에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 14는 실시예 1 화합물 처리 농도(1-1000 μ M)에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.
- 도 15는 실시예 1 화합물 처리 농도(10-25 μ M)에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 16는 실시예 1 화합물 처리 농도(10-25 μ M)에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한

Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

도 17은 실시예 2-10 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동률을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 18은 실시예 2-10 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

도 19는 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 이동률을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 20은 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

도 21은 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동률을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 22는 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

도 23은 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 이동률을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 24는 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

도 25는 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동률을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

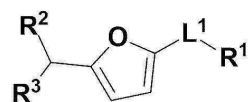
도 26은 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 수행한 Transwell migration assay에서, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대한 것을 촬영한 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L^1 은 $-C(=O)-$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬렌, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬카보닐옥시, C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬, 알릴옥시 또는 C_{6-10} 아릴- C_{1-2} 알킬옥시이고; 및

R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알콕시이거나, 또는,

R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외한다.

[0081] 상기 화학식 1에서,

[0082] L^1 은 $-C(=O)-$, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬렌, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬카보닐옥시, 페닐- C_{1-2} 알킬, 알릴옥시 또는 페닐- C_{1-2} 알킬옥시이고; 및

[0083] R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알콕시이거나, 또는, R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외한다.

[0085] 상기 화학식 1에서,

[0086] L^1 은 $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-C(=O)O-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고, R^1 은 수소, OH, 메틸, 에틸, 메틸카보닐옥시, 벤질, 알릴옥시 또는 벤질옥시이고; 및

[0087] R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, OH, 메틸 또는 메톡시이거나, 또는, R^2 및 R^3 은 이들이 결합된 탄소원자와 함께 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있되, R^2 및 R^3 이 동시에 수소인 경우는 제외한다.

[0089] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기 화합물 군을 들 수 있다:

[0090] <1> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카브알데하이드;

[0091] <2> 5-((벤질옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드;

[0092] <3> 5-((알릴옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드;

[0093] <4> N-벤질-5-포밀퓨란-2-카복사미드;

[0094] <5> 5-포밀-N-프로필퓨란-2-카복사미드;

[0095] <6> 5-포밀-N-메틸퓨란-2-카복사미드;

[0096] <7> 벤질 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;

[0097] <8> 알릴 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;

[0098] <9> 메틸 5-(디메톡시메틸)퓨란-2-카복실레이트;

[0099] <10> 메틸 5-포밀퓨란-2-카복실레이트;

[0100] <11> 에틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트;

[0101] <12> 퓨란-2,5-디일디메탄올;

[0102] <13> 메틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트;

[0103] <14> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실릭 애시드;

[0104] <15> 1-(5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)퓨란-2-일)에탄올;

[0105] <16> 1-(5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일)에탄올;

[0106] <17> 퓨란-2,5-디카브알데하이드;

[0107] <18> 5-(1-하이드록시에틸)퓨란-2-카브알데하이드;

- [0108] <19> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)에틸 아세테이트;
- [0109] <20> 5-(1-하이드록시프로필)퓨란-2-카브알데하이드; 및
- [0110] <21> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)프로필 아세테이트.
- [0112] 상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.
- [0114] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.
- [0115] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0116] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0117] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [0119] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 양의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.
- [0121] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/

또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.

[0123] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[0125] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등 이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다.

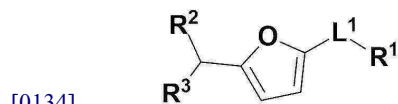
[0127] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0128] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0130] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0132] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0133] [화학식 1]



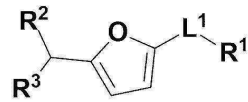
[0135] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서

정의한 바와 같다.

- [0137] 상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모증 또는 백반증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 화장료 조성물을 제조함에 있어서, 통상적으로 함유되는 화장료 조성물에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 3 내지 30 중량부, 바람직하게는 5 또는 20 중량부로 첨가할 수 있다.
- [0140] 또한, 본 발명의 화장료 조성물에는 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물에 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온 봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 피부 미백용 화장료 조성물에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.
- [0141] 또한, 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [0143] 나아가, 본 발명에 따른 화장료 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선 스크린크림, 선오일, 현탁액, 유탕액, 페이스트, 겔, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탕액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 구성된 군으로부터 선택되는 제형으로 제조할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0144] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 일반 피부 화장료에 배합되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 추가로 포함할 수 있으며, 통상의 성분으로 예를 들면 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 저급 알코올, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0145] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체는 제형에 따라 다양하다. 본 발명의 제형이 연고, 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는, 담체 성분으로서 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있다.
- [0146] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는, 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실케이트, 폴리아미드 파우더 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 포함할 수 있다.
- [0147] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탕액인 경우에는, 담체 성분으로서 용매, 용해화제, 또는 유탕화제가 이용되고 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일이 있으며, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배종 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0148] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는, 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리 옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0149] 본 발명의 제형이 비누인 경우에는 담체 성분으로서 지방산의 알칼리 금속 염, 지방산 헤미에스테르 염, 지방산 단백질 히드롤리제이트, 이세티오네이트, 라놀린 유도체, 지방족 알코올, 식물성 유, 글리세롤, 당 등이 이용될 수 있다.
- [0151] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는

개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[화학식 1]



L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

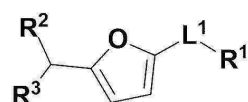
본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르트름 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 약학적 조성물을 제공한다.

[화학식 1]



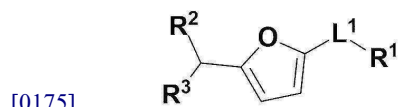
L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0169] 상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0171] 상기 백모 예방 또는 개선용 약학적 조성물의 구체적인 설명은 상기 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물과 동일하다.

[0173] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0174] [화학식 1]



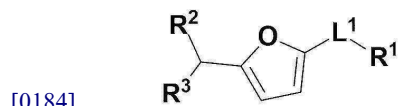
[0176] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0178] 상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 화장품 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0180] 상기 백모 예방 또는 개선용 화장품 조성물의 구체적인 설명은 상기 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물과 동일하다.

[0182] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 백모(gray hair)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0183] [화학식 1]



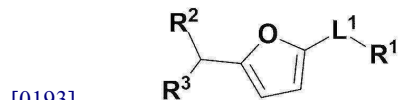
[0185] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0187] 상기 조성물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모(gray hair) 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0189] 상기 백모 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물의 구체적인 설명은 상기 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물과 동일하다.

[0191] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

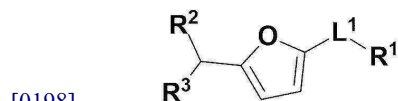
[0192] [화학식 1]



[0194] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0196] 본 발명의 다른 측면은, 백모증 또는 백반증의 예방 또는 치료에 있어서의, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[0197] [화학식 1]



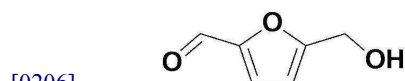
[0199] L^1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 백모증(poliosis) 또는 백반증(vitiligo)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0201] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0202] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0204] <실시예 1> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카르보알데하이드의 준비

[0205] 실시예 1의 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카르보알데하이드는 Tokyo Chemical Industry Co.,LTD.에서 구매하여 사용하였다.

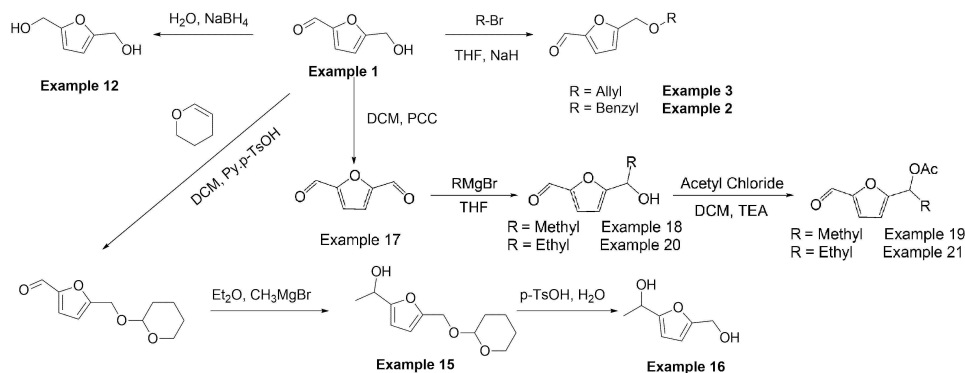


[0207] CAS RN: 67-47-0,

[0208] 제품번호 67-47-0

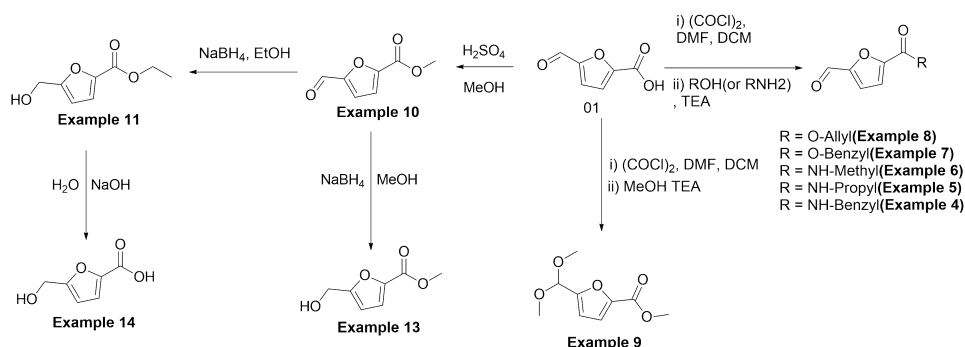
[0210] 실시예 2 내지 21 화합물은 하기 반응식 A 또는 반응식 B에 나타난 방법에 따라 제조하였으며, 구체적인 제조방법은 각 실시예별로 기재하였다.

[0211] [반응식 A]



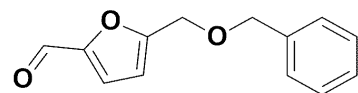
[0212]

[0213] [반응식 B]



[0214]

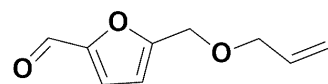
[0216] <실시예 2> 5-((벤질옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드의 제조



[0217]

[0218] 5-하이드록실퓨란 (100 mg, 0.79 mmol) 및 벤질 브로마이드 (0.113 ml, 0.95 mmol)를 DMF (1.5 ml)에 비활성 조건하에서 용해시켰다. 상기 용액을 0 °C까지 냉각시키고 NaH (38 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 5시간 교반시키고 증발시켜 건조하였다. 반응물을 디에틸 에테르에 희석하고, 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세이트:헥산 = 1:4)으로 정제하여 목적 화합물(66.7 mg, 39%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H), 7.24 (m, 5H) 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.48 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.81, 158.49, 152.73, 137.33, 128.62, 128.10, 128.00, 127.05, 111.38, 73.00, 64.20.

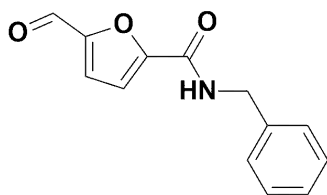
[0220] <실시예 3> 5-((알릴옥시)메틸)퓨란-2-카브알데하이드의 제조



[0221]

[0222] 실시예 2와 유사한 방법을 수행하여 목적 화합물 (13.22 mg, 10%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.32 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dq, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (dt, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.80, 158.53, 152.69, 133.91, 121.94, 118.13, 111.25, 71.91, 64.12.

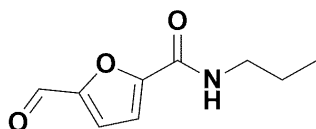
[0224] <실시예 4> N-벤질-5-포밀퓨란-2-카복사미드의 제조



[0225]

[0226] 5-포밀퓨란-2-카복실릭 애시드 (100 mg, 0.71 mmol)를 비활성 조건하에 DCM (2 ml)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (0.092 ml, 1.07 mmol)를 적하첨가한 후, DMF를 거품이 일어날때까지 적하첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 교반시켰다. 상기 용액을 0 °C까지 냉각시키고 벤질 아민 (0.23 ml, 2.14 mmol) 및 TEA (0.3 ml, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 0 °C에서 2시간 교반시키고, 증발시켜 건조하였다. 반응물을 DCM에 희석하고, 유기층을 물 및 1M HCl 수용액으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 목적화합물 (115 mg, 70%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 7.31 (s, 7H), 6.92 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.00, 157.25, 152.31, 151.30, 137.30, 128.92, 128.15, 127.96, 122.30, 115.76, 43.57.

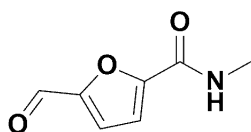
[0228] <실시예 5> 5-포밀-N-프로필퓨란-2-카복사미드의 제조



[0229]

[0230] 상기 실시예 4와 유사한 방법을 수행하여 목적화합물 (20mg, 16%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.39 (dt, J = 7.2, 6.3 Hz, 1H), 1.62 (tq, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.08, 157.44, 152.18, 151.67, 122.62, 115.35, 41.25, 22.84, 11.43.

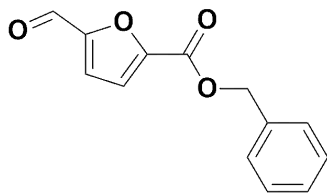
[0232] <실시예 6> 5-포밀-N-메틸퓨란-2-카복사미드의 제조



[0233]

[0234] 상기 실시예 4와 유사한 방법을 수행하여 목적화합물 (20mg, 16%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.97, 158.01, 152.23, 151.53, 122.42, 115.28, 26.13.

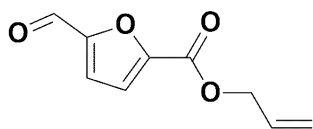
[0236] <실시예 7> 벤질 5-포밀퓨란-2-카복실레이트의 제조



[0237]

[0238] 상기 실시예 4와 유사한 방법을 수행하여 목적화합물 (9.1 mg, 5.5%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.14, 157.92, 154.07, 147.71, 135.03, 128.79, 128.68, 127.06, 118.97, 118.74, 67.50.

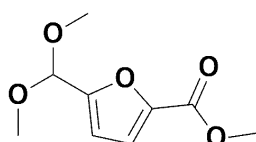
[0240] <실시예 8> 알릴 5-포밀퓨란-2-카복실레이트의 제조



[0241]

[0242] 상기 실시예 4와 유사한 방법을 수행하여 목적화합물 (115 mg, 16%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 5.41 (dtd, J = 17.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 5.31 (dtd, J = 10.4, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 5.9, 1.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.11, 157.73, 154.02, 147.70, 131.29, 119.59, 118.85, 118.81, 66.36.

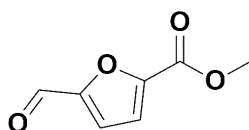
[0244] <실시예 9> 메틸 5-(디메톡시메틸)퓨란-2-카복실레이트의 제조



[0245]

[0246] 상기 실시예 4와 유사한 방법을 수행하여 목적화합물 (78.3 mg, 51.2%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.10, 155.13, 144.40, 118.48, 110.46, 97.62, 53.16, 52.01.

[0248] <실시예 10> 메틸 5-포밀퓨란-2-카복실레이트의 제조

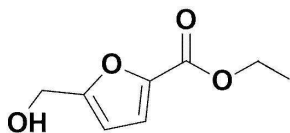


[0249]

[0250] 5-포밀퓨란-2-카복실릭 애시드 (100 mg, 0.71 mmol)를 MeOH (1 ml)에 용해시켰다. H_2SO_4 (0.1 ml, 1.785 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 밤샘교반시킨 후, 증발시켜 건조하였다. 반응물을 DCM에 희석하고, 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:

핵산 = 1:3)로 정제하여 목적 화합물 (88.4 mg, 80.3%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.02, 158.46, 153.93, 147.69, 118.97, 118.73, 52.64.

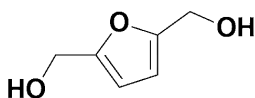
[0252] <실시예 11> 에틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트의 제조



[0253]

[0254] 메틸 5-포밀퓨란-2-카복실레이트(50 mg, 0.32 mmol)를 EtOH (1 ml)에 용해시켰다. NaBH_4 (13.5 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 상온에서 2시간 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트에 희석하고, 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔 (에틸 아세테이트:핵산 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물 (48 mg, 88%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.95, 158.41, 144.37, 118.74, 109.44, 61.11, 57.58, 14.38.

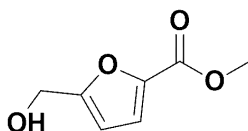
[0256] <실시예 12> 퓨란-2,5-디일디메탄올의 제조



[0257]

[0258] 5-하이드록실필퓨랄 (50 mg, 0.4 mmol)을 증류수 (0.8 ml)에 용해시켰다. 잘 교반시킨 상기 용액에 NaBH_4 (16.5 mg, 0.44 mmol in 0.3 ml water)를 적하첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트에 희석하고, 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 증발시켜 건조하여 목적 화합물 (40.8 mg, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (s, 2H), 4.60 (s, 4H), 1.75 (s, 2H); ^{13}C NMR, (101 MHz, CDCl_3) δ 154.14, 108.66, 57.65.

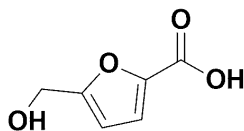
[0260] <실시예 13> 메틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트의 제조



[0261]

[0262] 실시예 11과 유사한 방법을 수행하여 목적 화합물 (20.3 mg, 99%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.29, 158.54, 144.05, 118.98, 109.49, 57.56, 52.03.

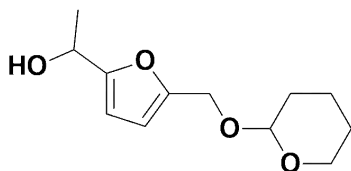
[0264] <실시예 14> 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실릭 에시드의 제조



[0265]

[0266] 에틸 5-(하이드록시메틸)퓨란-2-카복실레이트(20.7 mg, 0.122 mmol)를 증류수(0.4 ml)에 용해시키고, NaOH (4.87 mg, 0.122 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트에 희석하고, 유기층을 물 및 1M HCl 수용액으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시켜 건조하여 추가 정제 없이 목적 화합물(15.7 mg, 92%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.08, 158.69, 144.11, 118.75, 108.79, 56.59.

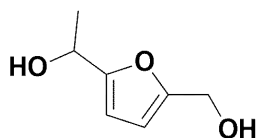
[0268] <실시예 15> 1-(5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)퓨란-2-일)에탄올의 제조



[0269]

[0270] 5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)퓨란-2-카르보알데하이드 (669 mg, 3.2 mmol)를 비활성 조건하에 Et₂O에 용해시켰다. 상기 혼합물을 -30 °C까지 냉각시키고 3 M의 CH₃MgBr (1.07 ml, 3.2 mmol in Et₂O)를 적하첨가하였다. 반응물을 상온에서 2시간 교반시키고, 포화 NH₄Cl로 킁칭하였다. 반응 혼합물을 Et₂O에 희석하고 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:4)로 정제하여 목적 화합물 (238.5 mg, 33%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.88 - 1.42 (m, 6H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.11, 151.11, 110.04, 105.81, 97.39, 63.64, 62.09, 60.80, 30.40, 25.46, 21.22, 19.23.

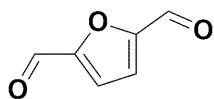
[0272] <실시예 16> 1-(5-(하이드록시메틸)퓨란-2-일)에탄올의 제조



[0273]

[0274] 1-(5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)퓨란-2-일)에탄올 (50 mg, 0.225 mmol) 및 p-TsOH (4 mg, 0.0225 mmol)을 증류수에 용해시켰다. 상기 반응물을 4시간 교반시킨 후, 에틸 아세테이트에 희석하고 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:헥산 = 2:1)로 정제하여 목적 화합물 (18.22 mg, 57%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.72, 153.48, 108.42, 105.95, 63.64, 57.50, 21.21.

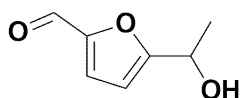
[0276] <실시예 17> 퓨란-2,5-디카르보알데하이드의 제조



[0277]

[0278] 5-하이드록실퓨랄 (200 mg, 1.59 mmol)을 DCM (20 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 PCC (513 mg, 2.38 mmol) 및 셀라이트 (400mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 교반시킨 후, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물 (146 mg, 74%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 2H), 7.33 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.27, 154.29, 119.36.

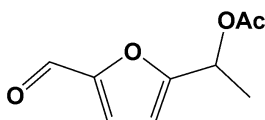
[0280] <실시예 18> 5-(1-하이드록시에틸)퓨란-2-카르보알데하이드의 제조



[0281]

[0282] 퓨란-2,5-디카르보알데하이드 (98 mg, 0.79 mmol)를 비활성 조건하에 THF (4 ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 -20°C 까지 냉각시키고 3 M의 CH_3MgBr (0.26 ml, 0.79 mmol in Et_2O)를 적하첨가하였다. 반응물을 -20°C 에서 1시간 교반시키고, 포화 NH_4Cl 로 킁칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물 (11 mg, 10%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.95 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 177.72, 164.49, 152.12, 122.81, 108.02, 63.96, 21.56.

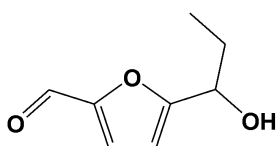
[0284] <실시예 19> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)에틸 아세테이트의 제조



[0285]

[0286] 5-(1-하이드록시프로필)퓨란-2-카르보알데하이드 (50 mg, 0.36 mmol)를 DCM (1 ml)에 용해시킨 후, TEA (0.05 ml, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각한 후, 아세틸 클로라이드 (0.026 ml, 0.36 mmol)를 방울로 첨가하였다. 상온으로 온도를 조절한 후, 4시간 동안 교반하였다. 5% 수성 HCl 로 용액을 킁칭하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 목적 화합물(28 mg, 43%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz,) δ 9.61 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 4H).

[0288] <실시예 20> 5-(1-하이드록시프로필)퓨란-2-카르보알데하이드의 제조

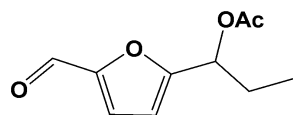


[0289]

[0290] 비활성 조건(inert condition)에서, 퓨란-2,5-디카르보알데하이드 (100 mg, 0.81 mmol)를 THF (1 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -20°C 로 냉각하고, 1M의 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (0.97 ml, 0.97 mmol, THF에 용해)를 방울로 첨가하였다. 반응

혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:헥산 = 1:1.5)로 정제하여 목적 화합물(15 mg, 12%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz,) δ 9.58 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz,) δ 177.60, 163.61, 152.23, 122.56, 108.68, 69.41, 28.90, 9.61.

[0292] <실시예 21> 1-(5-포르밀퓨란-2-일)프로필 아세테이트의 제조



5-(1-하이드록시프로필)퓨란-2-카르보알데하이드 (11 mg, 0.07 mmol)을 DCM (0.2 ml)에 용해시킨 후, TEA (0.01 ml, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 아세틸 클로라이드(0.006 ml, 0.08 mmol)를 방울로 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 조절하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 수성 HCl로 퀀칭하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하였다. 잔여물을 실리카겔(에틸 아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 목적 화합물(6.2 mg, 45%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz,) δ 9.62 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz,) δ 177.81, 170.17, 159.00, 152.52, 121.60, 110.78, 69.99, 25.98, 20.99, 9.58.

[0296] <화합물의 약리효과 평가>

본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 백모증 또는 백반증 치료 효과 및 백모 예방 효과를 평가하기 위하여, 하기와 같은 약리효과 평가 실험을 수행하였다. 구체적으로, 본 발명에 실시예 화합물 처리에 따른 멜라노블라스트 세포의 세포 생존력, 세포분화, 세포 내 멜라닌 함량 및 세포 이동을 평가하였다.

[0299] <멜라노블라스트(melanoblast) 세포주 배양>

[0300] 먼저, 실험에 사용하기 위한 멜라노블라스트 세포주를 배양하였다.

[0301] 구체적으로, Melb-a(멜라노블라스트)는 Functional Genomics Cell Bank (London, UK), Wellcome Trust에서 구입하여 사용하였다. Melb-a는 37 °C 10 % CO_2 항온기에서 배양하였으며, 1 % 페니실린(penicilline; Invitrogen Corp (CA, USA))/스트렙토마이신(streptomycin; Invitrogen Corp (CA, USA))을 첨가한 RPMI 1640 배지에 성장 촉진을 위하여 20 nM PDBu(Phorbol12,13-dibutyrate; Sigma Chemical Co. (St Louis, USA)), 1 ng/ml bFGF (Murine FGF(Fibroblast growth factor)- basic; PeproTech), 5 % 우태아 혈청(Fetal bovine serum; Invitrogen Corp(CA, USA)), 및 2 nM L-글루타민을 첨가한 배지로 계대 배양하였다.

[0302] 상기 세포는 트립신/에틸렌디아민 테트라아세트산(trypsin-EDTA; Invitrogen Corp (CA, USA))를 처리한 후, 칩 전시키고 complete RPMI 1640 배지(Invitrogen Corp (CA, USA))를 첨가하여 세포를 현탁시킨다. 살아있는 세포의 수는 trypan blue exclusion 방법과 혈구계수기(hemocytometer)를 이용하여 측정하였고, 10 cm 세포 배양 디쉬에 complete RPMI 1640 배지를 넣고 2×10^5 세포/디쉬의 농도로 접종하였다.

[0304] <실험예 1> 멜라노블라스트 세포 생존율 확인

[0305] 1-1. 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율 확인

[0306] 실시예 1 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행

하였으며, 그 결과를 도 1 및 표 1에 나타내었다.

[0307] 구체적으로, Melb-a 세포(4×10^3 세포/웰)을 96 웰 플레이트에 $200 \mu\text{l}$ 씩 넣은 후, 37°C 10 % CO_2 항온기에서 24 시간 전 배양시키고, 부착된 세포에 실시예 화합물을 $1 \mu\text{M}$, $10 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$, $1000 \mu\text{M}$ 의 농도로 포함하는 배양액을 첨가한 후, 배양 4 일 동안 이틀마다 교환하였다(총 시료를 두 번 처리). 음성 대조군인 DMSO 및 양성 대조군인 $\alpha\text{-MSH}$ (α -Melanocyte-stimulating hormone)는 $0.8 \mu\text{M}$ 을 처리하였다. 96 시간 후, 배양된 세포에 5 mg/ml MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide); Sigma Chemical Co. (St Louis, USA)) 시약을 처리하여 형성된 포르마잔(formazan)을 DMSO로 녹인 후 ELISA 마이크로플레이트 리더 540 nm 에서 ELISA 마이크로플레이트 리더로 측정하여 그 결과를 도 1 및 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

	세포생존율(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 ± 2.11
양성대조군($\alpha\text{-MSH}$)	110.71 ± 2.88
$1 \mu\text{M}$	105.08 ± 0.52
$10 \mu\text{M}$	108.03 ± 1.36
$100 \mu\text{M}$	110.71 ± 0.17
$1000 \mu\text{M}$	80.70 ± 6.02

[0309] 도 1 및 표 1에 나타난 바와 같이,

[0310] 본 발명에 따른 실시예 1 화합물은 $1\text{-}100 \mu\text{M}$ 로 처리하였을 때, 세포 생존율이 105% 이상으로, 멜라노블라스트 세포에 대하여 독성을 나타내지 않는 것을 알 수 있다.

[0312] 1-2. 실시예 2-10 화합물의 $10 \mu\text{M}$ 농도 처리에 따른 세포 생존율 확인 (MTT assay)

[0313] 실시예 2-10 화합물을 $10 \mu\text{M}$ 로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 상기 1-1. 실험과 동일한 방법을 수행하였으며, 그 결과를 도 2 및 표 2에 나타내었다.

표 2

	세포생존율(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 ± 2.83
양성대조군($\alpha\text{-MSH}$)	109.46 ± 1.08
5HMF $10 \mu\text{M}$	107.92 ± 3.98
실시예 2	104.38 ± 2.10
실시예 3	106.14 ± 0.48
실시예 4	108.85 ± 1.53
실시예 5	99.69 ± 0.79
실시예 6	106.34 ± 2.59
실시예 7	100.68 ± 3.60
실시예 8	109.41 ± 1.93
실시예 9	109.42 ± 0.89
실시예 10	110.12 ± 3.33

[0315] 도 2 및 표 2에 나타난 바와 같이,

[0316] 본 발명에 따른 실시예 2-10 화합물은 $10 \mu\text{M}$ 로 처리하였을 때, 세포 생존율이 99% 이상으로, 멜라노블라스트 세포에 대하여 독성을 나타내지 않는 것을 알 수 있다.

[0317] 1-3. 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율 확인

[0318] 실시예 9 및 10 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 상기 1-1. 실험과 동일한 방법을 수행하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 9 및 10 화합물은 $1\text{-}100 \mu\text{M}$ 로 처리하였을 때, 세포 생존율이 99% 이상으로, 멜라노블라스트 세포에 대하여 독

성을 나타내지 않는 것을 알 수 있다.

1-4. 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 생존율 확인

실시예 11-18 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 상기 1-1. 실험과 동일한 방법을 수행하였으며, 그 결과를 도 4 및 표 3에 나타내었다.

표 3

	세포생존율(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 1.60
양성대조군(α -MSH)	112.79 $\pm$ 1.47
실시예 1 10 μ M	108.42 $\pm$ 2.76
실시예 11	70.96 $\pm$ 3.49
실시예 12	86.31 $\pm$ 1.78
실시예 13	80.38 $\pm$ 1.03
실시예 14	93.49 $\pm$ 1.26
실시예 15	98.71 $\pm$ 3.07
실시예 16	97.02 $\pm$ 0.93
실시예 17	23.08 $\pm$ 5.95
실시예 18	96.69 $\pm$ 0.62

도 4 및 표 3에 나타난 바와 같이,

본 발명에 따른 실시예 11-18 화합물은 10 μ M로 처리하였을 때, 실시예 1 화합물과 비교하여 낮은 세포 생존율을 나타내었으나, 실시예 12-16 및 18 화합물은 80% 이상의 세포 생존율을 나타내어 안전한 수준의 세포 독성을 나타내었으나, 실시예 11은 70%로 세포 독성이 높은 편이었으며, 실시예 17은 세포 생존율이 매우 낮은 것을 알 수 있다.

1-5. 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 세포 생존율 확인

실시예 18 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 상기와 동일한 실험을 수행하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 18 화합물은 1-100 μ M로 처리하였을 때, 세포 생존율이 80% 이상이며, 1-10 μ M로 처리할 경우, 실시예 1과 유사한 수준으로 100% 이상의 세포 생존율을 나타내므로, 멜라노블라스트 세포에 대하여 독성을 나타내지 않는 것을 알 수 있다.

1-6. 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 생존율 확인

실시예 19-21 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 생존율을 확인하기 위하여 상기 1-1. 실험과 동일한 방법을 수행하였으며, 그 결과를 도 6 및 표 4에 나타내었다.

표 4

	세포생존율(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 0.97
양성대조군(α -MSH)	112.15 $\pm$ 0.64
실시예 1	109.48 $\pm$ 1.95
실시예 19	99.91 $\pm$ 1.03
실시예 20	98.04 $\pm$ 1.16
실시예 21	101.15 $\pm$ 1.90

도 6 및 표 4에 나타난 바와 같이,

본 발명에 따른 실시예 19-21 화합물은 10 μ M로 처리하였을 때, 98% 이상의 세포 생존율을 나타내어 안전한 수

준의 세포 독성을 나타내었다.

[0335] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 멜라닌 생성과 관련된 멜라노블라스트 세포에 대하여 독성을 나타내지 않는 바, 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[0337] <실험예 2> 세포내 멜라닌 함량(melanin assay) 평가

[0338] 멜라노블라스트는 티로시나아제 기능이 멈추어 있는 비색소 세포로, 멜라노블라스트 분화를 멜라닌 함량을 이용하여 측정할 수 있다. 이에, 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 분화 및 세포 내 멜라닌 함량을 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0339] 구체적으로, 상기 실험예 1의 멜라노블라스트 세포주 배양과 동일하게 배양한 세포의 배양 96시간 후 배양액을 제거하여 PBS(phosphate buffered saline; Invitrogen Corp(CA, USA)) 1 ml씩 첨가하여 2 번 세척을 한 후, trypsin-EDTA를 첨가하여 세포를 수거하였다. 수거한 세포는 1.5 ml 에펜도르프 튜브에 옮겨 닦아 원심분리를 이용하여 세포 펠렛을 얻어내었다. 이와 같이 수거한 각각의 세포에 10 % DMSO가 들어있는 1N NaOH 용액 100 μ l 씩 넣어주고 현탁시켜 80℃에서 1 시간 동안 반응시킨다. 반응하여 용해된 세포 내의 멜라닌은 플레이트 리더를 이용하여 405 nm 파장에서 대조군과 비교하여 측정하였다.

[0341] 2-1. 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 멜라닌 함량 확인

[0342] 실시예 1 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 7 및 표 5에 나타내었다.

표 5

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 7.48
양성대조군(α -MSH)	139.82 $\pm$ 4.53
1 μ M	108.54 $\pm$ 13.90
10 μ M	157.04 $\pm$ 16.68
100 μ M	179.77 $\pm$ 18.58
1000 μ M	149.37 $\pm$ 17.44

[0344] 도 7 및 표 5에 나타난 바와 같이,

[0345] 본 발명에 따른 실시예 1 화합물은 1-100 μ M로 처리하였을 때, 음성 대조군 대비 멜라닌 함량이 점차적으로 증가하며, 1000 μ M을 처리하였을 때는, 멜라닌 함량이 오히려 줄어드는 것을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 실시예 1 화합물이 멜라노블라스트 세포의 분화를 촉진 및 증가시키는 것을 알 수 있다.

[0347] 2-2. 실시예 2-10 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라닌 함량 확인

[0348] 실시예 2-10 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 8 및 표 6에 나타내었다.

표 6

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 1.87
양성대조군(α -MSH)	108.39 $\pm$ 4.30
실시예 1 10 μ M	147.05 $\pm$ 3.73
실시예 2	82.36 $\pm$ 4.25
실시예 3	95.24 $\pm$ 7.54
실시예 4	97.40 $\pm$ 4.47

실시예 5	94.29±1.51
실시예 6	95.94±2.87
실시예 7	133.86±2.32
실시예 8	122.44±5.15
실시예 9	130.67±2.03
실시예 10	136.26±1.19

[0350] 도 8 및 표 6에 나타난 바와 같이,

[0351] 본 발명에 따른 실시예 2-6 화합물은 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라닌 함량이 음성대조군 대비 낮아졌으나, 실시예 7-10 화합물은 음성 대조군 대비 멜라닌 함량이 현저하게 증가한 것을 알 수 있다.

[0353] 2-3. 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 멜라닌 함량 확인

[0354] 실시예 9 및 10 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 9 및 표 7에 나타내었다.

표 7

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00±1.36
양성대조군(α -MSH)	136.46±3.74
실시예 1 1 μ M	141.34±1.98
실시예 1 10 μ M	156.63±2.95
실시예 1 100 μ M	179.37±1.77
실시예 9 1 μ M	127.72±7.18
실시예 9 10 μ M	138.86±5.18
실시예 9 100 μ M	141.62±5.43
실시예 10 1 μ M	136.37±5.19
실시예 10 10 μ M	160.87±4.87
실시예 10 100 μ M	158.93±1.77

[0356] 도 9 및 표 7에 나타난 바와 같이,

[0357] 본 발명에 따른 실시예 9 화합물은 1-100 μ M로 처리하였을 때, 음성 대조군에 대한 멜라닌 함량이 점차적으로 증가하며, 실시예 10 화합물은 1-10 μ M로 처리하였을 때, 음성 대조군에 대한 멜라닌 함량이 점차적으로 증가하며, 100 μ M을 처리하였을 때는, 멜라닌 함량이 다소 줄어드는 것을 알 수 있다.

[0359] 2-4. 실시예 11-18 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라닌 함량 확인

[0360] 실시예 11-18 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 10 및 표 8에 나타내었다.

표 8

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00±4.04
양성대조군(α -MSH)	128.13±1.11
실시예 1 10 μ M	151.10±2.15
실시예 11	103.59±4.63
실시예 12	139.12±1.60
실시예 13	144.56±5.90
실시예 14	158.45±0.75
실시예 15	143.58±4.59
실시예 16	138.60±19.89
실시예 17	95.31±6.49

실시예 18	160.19±0.47
--------	-------------

[0362] 도 10 및 표 8에 나타난 바와 같이,

[0363] 본 발명에 따른 실시예 17 화합물은 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라닌 함량이 음성대조군 대비 낮아졌으나, 실시예 11-16 및 18 화합물은 음성 대조군 대비 멜라닌 함량이 현저하게 증가한 것을 알 수 있다

[0365] **2-5. 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 멜라닌 함량 확인**

[0366] 실시예 18 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 11 및 표 9에 나타내었다.

표 9

[0367]

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00±3.61
양성대조군(α -MSH)	134.07±2.26
실시예 1 1 μ M	117.6±2.59
실시예 1 10 μ M	124.07±4.52
실시예 1 100 μ M	137.15±3.06
실시예 18 1 μ M	124.84±3.04
실시예 18 10 μ M	134.57±0.69
실시예 18 100 μ M	127.78±4.15

[0368] 도 11 및 표 9에 나타난 바와 같이,

[0369] 본 발명에 따른 실시예 18 화합물은 1-10 μ M로 처리하였을 때, 음성 대조군에 대한 멜라닌 함량이 근소하게 증가하였으며, 100 μ M을 처리하였을 때는, 멜라닌 함량이 감소하는 것을 알 수 있다.

[0371] **2-6. 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 멜라닌 함량 확인**

[0372] 실시예 19-21 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 멜라닌 함량 확인 결과를 도 12 및 표 10에 나타내었다.

표 10

[0373]

	음성대조군에 대한 멜라닌 함량(%)
음성대조군(DMSO)	100.00±6.96
양성대조군(α -MSH)	122.15±1.21
실시예 1	123.60±4.13
실시예 19	116.44±3.15
실시예 20	112.01±1.50
실시예 21	115.37±2.96

[0374] 도 12 및 표 10에 나타난 바와 같이,

[0375] 본 발명에 따른 실시예 19-21 화합물은 음성 대조군 대비 멜라닌 함량이 증가한 것을 알 수 있다

[0377] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 멜라노블라스트 세포의 분화를 촉진 및 증가시켜 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키는 바, 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[0379] **<실험예 3> 멜라노블라스트 세포 이동(migration) 효과 확인**

[0380] 멜라노블라스트는 표피로 이동하여 수지상돌기가 있는 세포인 멜라노사이트로 분화되고, 멜라노사이트에서 멜라닌이 형성된다. 이에, 멜라닌의 함량을 증가시키기 위해서는 멜라노블라스트의 세포 이동이 중요한 바, 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하여 백모증 또는 백반증의 치료 효과를 입증할 수 있다. 이에, 본 발명의 실시예 화합물 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동을 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0382] 3-1. 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 세포 이동 효과 확인

[0383] 실시예 1 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 13, 도 14 및 표 11에 나타내었다.

[0384] 구체적으로, 실시예 1 화합물 처리에 따른 멜라노블라스트 세포 이동은 트랜스웰 이동 분석(Transwell migration assay)를 수행하였다. 상세하게, 세포의 이동은 트랜스웰 세포 배양 챔버를 이용하여 측정되었다. 트랜스웰 세포 배양 챔버(Costar 3422)는 0.8 μm 의 폴리비닐피롤리돈이 없는 폴리카보네이트 필터(polyvinylpyrrolidone-free polycarbonate filter)가 있고 filter에 1 % 젤라틴(gelatin)으로 코팅하였다. 코팅한 cell insert를 굳힌 후, 챔버의 아래에 혈청이 포함되지 않은 RPMI 배지 600 μl 를 첨가하고 챔버 위에 melb-a 세포(2×10^6 세포/ ml)를 100 μl 접종하고 24 시간 동안 배양된다. 본 발명의 시험 시료의 농도는 1 μM , 10 μM , 100 μM , 1000 μM , 양성 대조군인 α -MSH는 100 nM을 처리하였다. 24 시간 후, 필터를 올려내어 메탄올로 고정시킨다. 그리고 헤마톡실린(hematoxylin)과 에오신(eosin)으로 염색한 후, 필터 위의 이동되지 않은 세포를 제거하기 위해 면봉으로 닦아낸다. 이동된 세포를 보기 위해 필터의 아래 부분을 현미경으로 보았으며, 세포의 수를 측정하기 위해 필터를 사등분하여 현미경으로 40 배 확대하여 보았고 그 평균값을 구하였다. 실험은 각각의 조건에서 3번 반복 수행하였다.

표 11

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 1.21%
양성대조군(α -MSH)	135.04 $\pm$ 21.48%
1 μM	201.71 $\pm$ 9.59%
10 μM	276.92 $\pm$ 15.71%
100 μM	394.02 $\pm$ 10.74%
1000 μM	252.99 $\pm$ 13.38%

[0386] 도 13, 도 14 및 표 11에 나타난 바와 같이,

[0387] 본 발명에 따른 실시예 1 화합물은 1-100 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 점차적으로 증가하는 것을 알 수 있고, 구체적으로, 1 μM 을 처리하였을 때, 세포 이동률이 2배 상승하고, 10 μM 을 처리하였을 때 2.7배 상승하고, 100 μM 을 처리할 경우, 약 4배 상승하는 것을 알 수 있다. 반면, 1000 μM 을 처리하였을 때는, 100 μM 을 처리할 때보다 오히려 세포 이동률이 감소하는 것을 알 수 있다.

[0389] 3-2. 실시예 1 화합물 처리 농도에 따른 세포 이동 효과 확인

[0390] 상기 3-1.의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 1 화합물의 처리 농도를 보다 세분화 하여 이에 따른 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 15, 도 16 및 표 12에 나타내었다.

표 12

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 18.79
양성대조군(α -MSH)	171.15 $\pm$ 23.70
10 μM	229.49 $\pm$ 22.69
25 μM	263.46 $\pm$ 12.65
50 μM	308.97 $\pm$ 15.46
100 μM	385.26 $\pm$ 13.13

[0392] 도 15, 도 16 및 표 12에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1 화합물은 10-100 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 점차적으로 증가하는 것을 알 수 있다.

[0394] 3-3. 실시예 2-10 화합물의 10 μM 농도 처리에 따른 세포 이동 효과 확인

[0395] 상기 3-1.의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 2-10 화합물을 10 μM 로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 17, 도 18 및 표 13에 나타내었다.

표 13

[0396]

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 34.66
양성대조군(α -MSH)	158.10 $\pm$ 20.08
실시예 1 10 μM	318.10 $\pm$ 8.66
실시예 2	114.29 $\pm$ 18.86
실시예 3	134.29 $\pm$ 11.72
실시예 4	115.24 $\pm$ 19.50
실시예 5	228.57 $\pm$ 11.55
실시예 6	139.05 $\pm$ 17.51
실시예 7	201.90 $\pm$ 61.87
실시예 8	178.10 $\pm$ 19.80
실시예 9	302.95 $\pm$ 33.65
실시예 10	296.19 $\pm$ 19.42

[0397] 도 17, 도 18 및 표 13에 나타난 바와 같이,

[0398] 본 발명에 따른 실시예 2-10 화합물은 10 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 증가한 것을 알 수 있으며, 실시예 5, 7, 9 및 10 화합물은 2배 이상, 특히, 실시예 9 화합물은 3배 이상 증가한 것을 알 수 있다.

[0400] 3-4. 실시예 9 및 10 화합물 처리 농도에 따른 세포 이동 효과 확인

[0401] 상기 3-1의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 9 및 10 화합물의 처리 농도에 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 19, 도 20 및 표 14에 나타내었다.

표 14

[0402]

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 11.72
양성대조군(α -MSH)	164.50 $\pm$ 18.12
실시예 1 1 μM	198.82 $\pm$ 5.97
실시예 1 10 μM	251.48 $\pm$ 6.86
실시예 1 100 μM	313.61 $\pm$ 7.89
실시예 9 1 μM	198.22 $\pm$ 6.81
실시예 9 10 μM	246.15 $\pm$ 4.71
실시예 9 100 μM	302.96 $\pm$ 18.68
실시예 10 1 μM	189.35 $\pm$ 11.42
실시예 10 10 μM	254.44 $\pm$ 8.99
실시예 10 100 μM	282.84 $\pm$ 7.03

[0403] 도 19, 도 20 및 표 14에 나타난 바와 같이,

[0404] 본 발명에 따른 실시예 9 및 10 화합물은 1-100 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 점차적으

로 증가하는 것을 알 수 있고, 구체적으로, 1 μM 을 처리하였을 때, 세포 이동률이 약 1.9배 상승하고, 10 μM 을 처리하였을 때 약 2.5배 상승하고, 100 μM 을 처리할 경우, 실시예 9는 3배, 실시예 10은 2.7배 상승하는 것을 알 수 있다.

[0406] **3-5. 실시예 11-18 화합물의 10 μM 농도 처리에 따른 세포 이동 효과 확인**

[0407] 상기 3-1.의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 11-18 화합물을 10 μM 로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 21, 도 22 및 표 15에 나타내었다.

표 15

[0408]

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 17.98
양성대조군(α -MSH)	191.04 $\pm$ 15.31
실시예 1 10 μM	279.10 $\pm$ 8.84
실시예 11	111.94 $\pm$ 13.89
실시예 12	173.13 $\pm$ 29.95
실시예 13	161.19 $\pm$ 29.36
실시예 14	264.18 $\pm$ 7.81
실시예 15	197.01 $\pm$ 33.82
실시예 16	214.93 $\pm$ 13.93
실시예 17	117.91 $\pm$ 21.95
실시예 18	356.72 $\pm$ 24.88

[0409] 도 21, 도 22 및 표 15에 나타난 바와 같이,

[0410] 본 발명에 따른 실시예 11-18 화합물은 10 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 증가한 것을 알 수 있으며, 실시예 14, 16 및 18 화합물은 2배 이상, 특히, 실시예 18 화합물은 3.5배 이상 증가한 것을 알 수 있다.

[0412] **3-6. 실시예 18 화합물 처리 농도에 따른 세포 이동 효과 확인**

[0413] 상기 3-1.의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 18 화합물의 처리 농도에 따른 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과 도 23, 도 24 및 표 16에 나타내었다.

표 16

[0414]

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 11.20
양성대조군(α -MSH)	163.44 $\pm$ 17.34
실시예 1 1 μM	169.89 $\pm$ 15.72
실시예 1 10 μM	239.78 $\pm$ 10.23
실시예 1 100 μM	338.71 $\pm$ 13.64
실시예 18 1 μM	177.42 $\pm$ 25.52
실시예 18 10 μM	286.02 $\pm$ 12.63
실시예 18 100 μM	166.67 $\pm$ 20.26

[0415] 도 23, 도 24 및 표 16에 나타난 바와 같이,

[0416] 본 발명에 따른 실시예 18 화합물은 1-10 μM 로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 세포이동율이 점차적으로 증가하는 것을 알 수 있고, 구체적으로, 1 μM 을 처리하였을 때, 세포 이동률이 약 1.7배 상승하고, 10 μM 을 처리하였을 때 약 2.8배 상승하고, 반면, 100 μM 을 처리할 경우, 오히려 이동율이 감소하는 것을 알 수 있다.

[0418] 3-7. 실시예 19-21 화합물의 10 μ M 농도 처리에 따른 세포 이동 효과 확인

[0419] 상기 3-1.의 실험방법과 동일한 방법을 수행하여 실시예 19-21 화합물을 10 μ M로 처리하였을 때, 멜라노블라스트 세포 내 세포 이동 효과를 확인한 결과를 도 25, 도 26 및 표 17에 나타내었다.

표 17

[0420]

	세포이동률(%)
음성대조군(DMSO)	100.00 $\pm$ 20.71
양성대조군(α -MSH)	134.65 $\pm$ 16.34
실시예 1	283.17 $\pm$ 26.86
실시예 19	229.70 $\pm$ 25.07
실시예 20	261.39 $\pm$ 16.83
실시예 21	260.40 $\pm$ 16.54

[0421] 도 25, 도 26 및 표 17에 나타난 바와 같이,

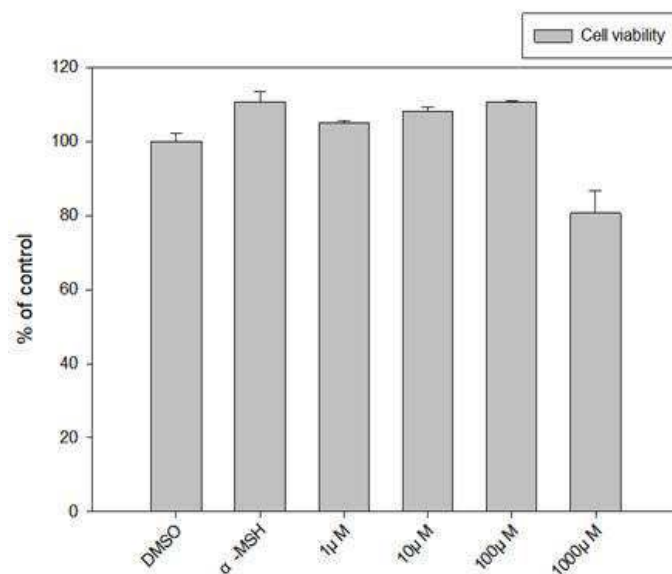
[0422] 본 발명에 따른 실시예 19-21 화합물은 10 μ M로 처리하였을 때, 음성 대조군대비 2배 이상 세포이동율이 증가한 것을 알 수 있다.

[0424] 이로부터, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물이 멜라노블라스트 세포의 이동을 촉진시키고, 증가시키는 것을 알 수 있으며, 궁극적으로는, 세포 내 세포 이동 효과를 증가시키는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

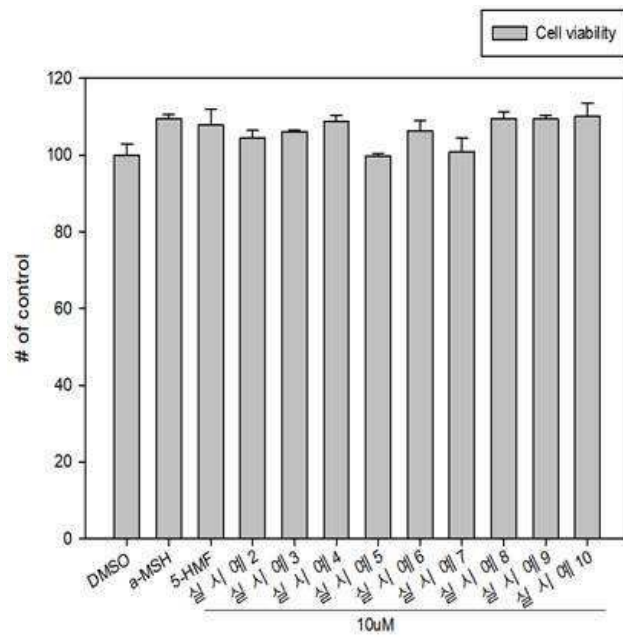
[0426] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 세포 내 멜라닌 함량을 증가시키고, 멜라노블라스트 세포 이동을 촉진 및 증가시키고, 백모의 유발을 사전에 예방하고, 흑모 유발을 촉진시킬 수 있는 바, 백모 예방 또는 개선 및 백모증 또는 백반증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

도면

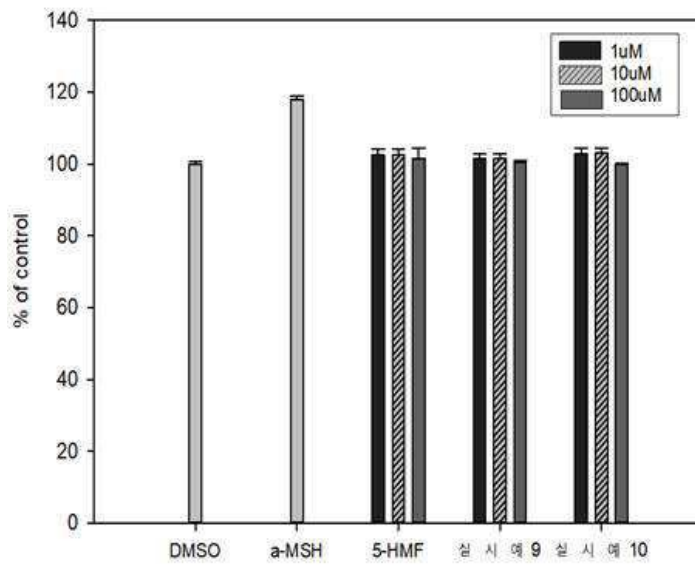
도면1



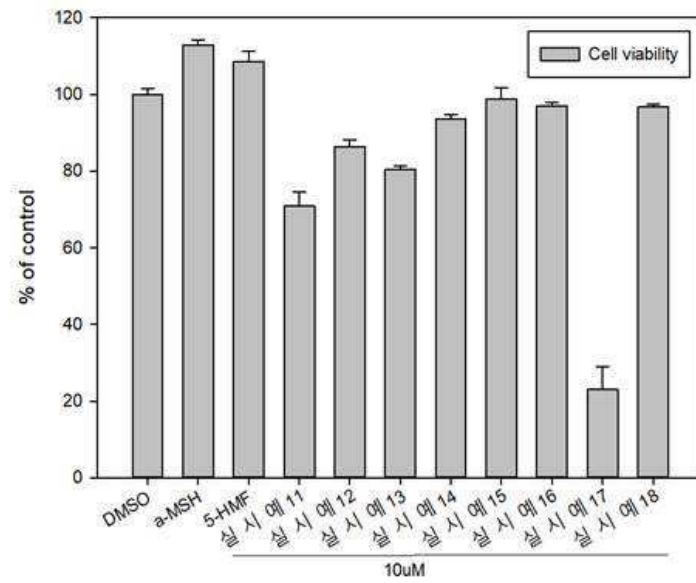
도면2



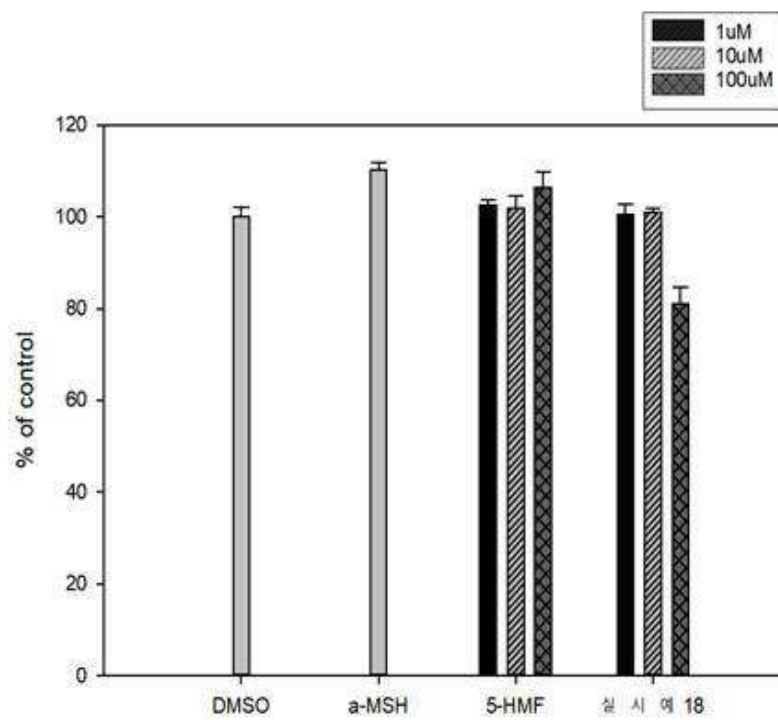
도면3



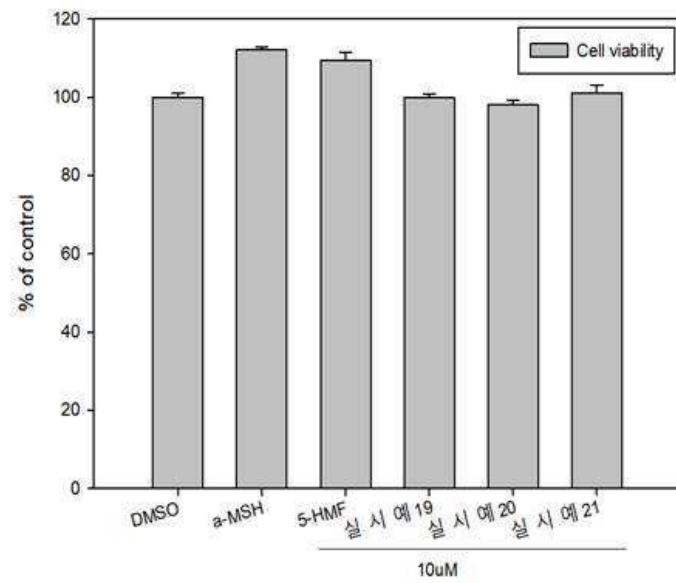
도면4



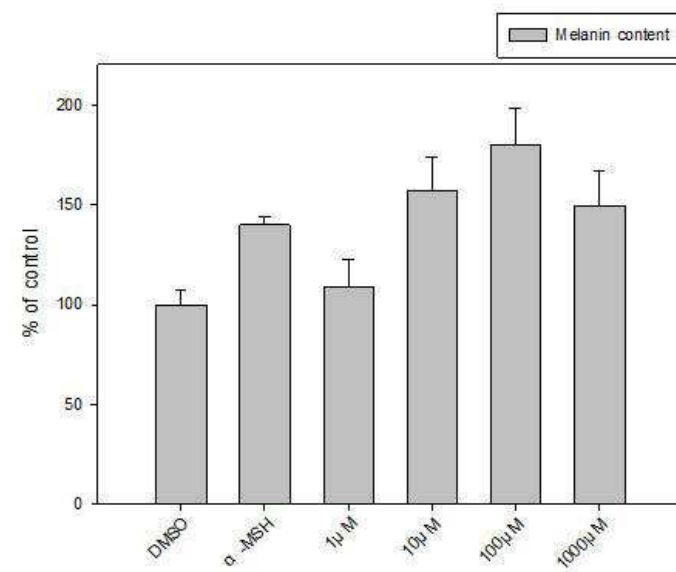
도면5



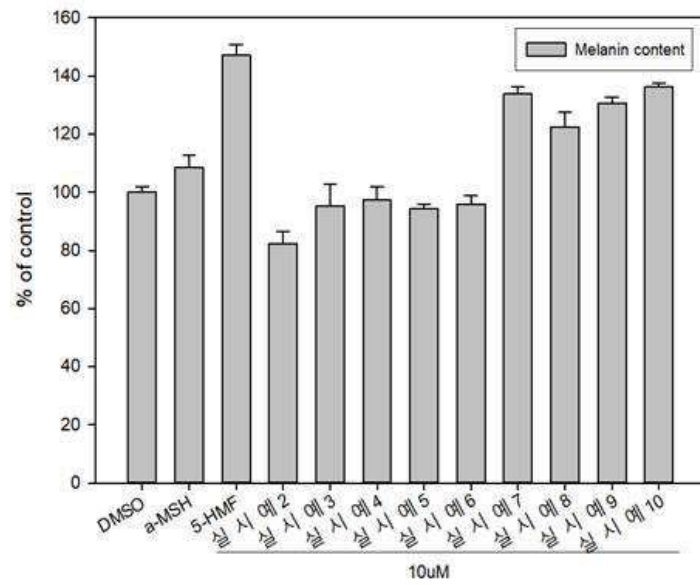
도면6



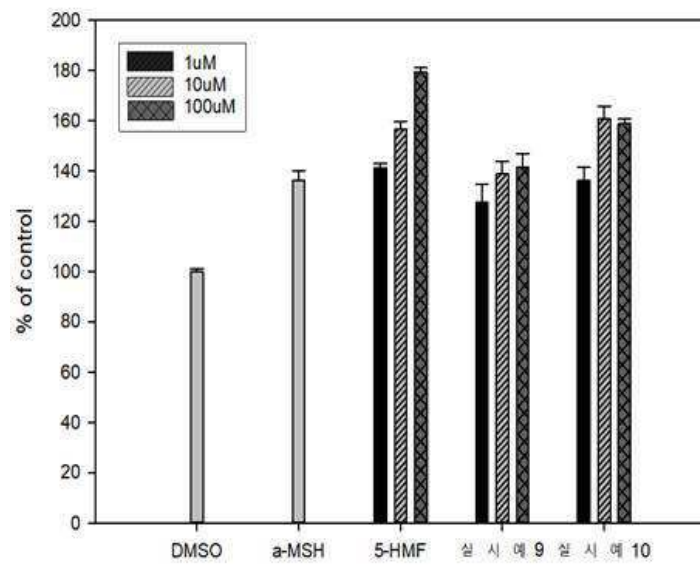
도면7



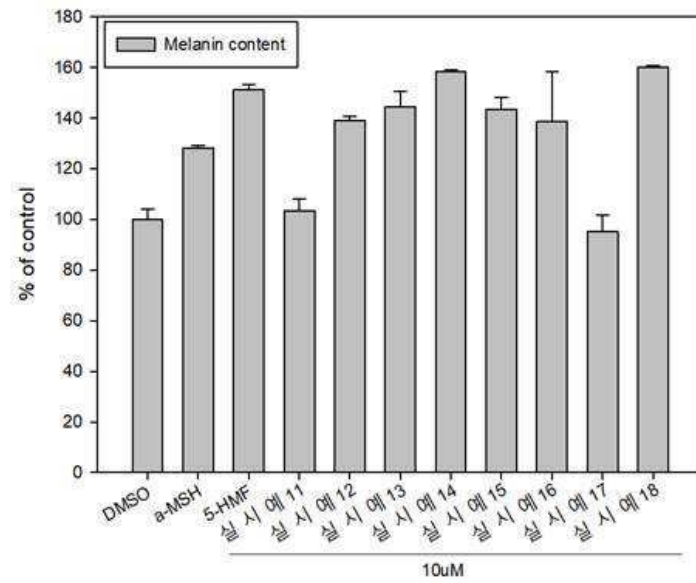
도면8



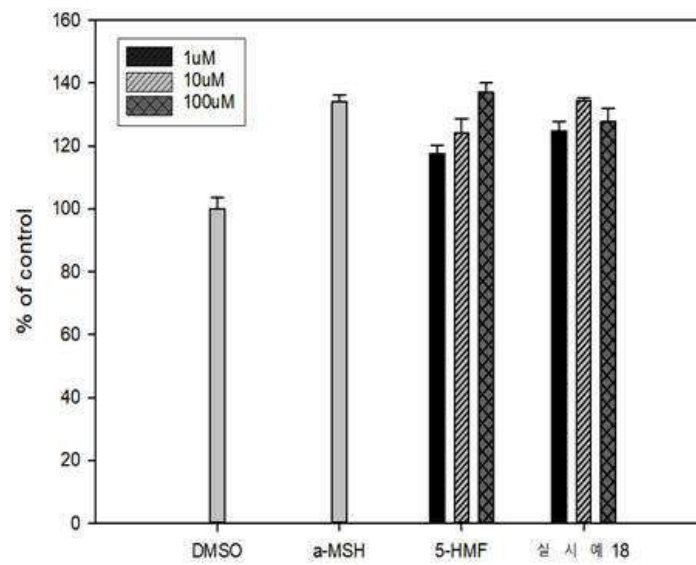
도면9



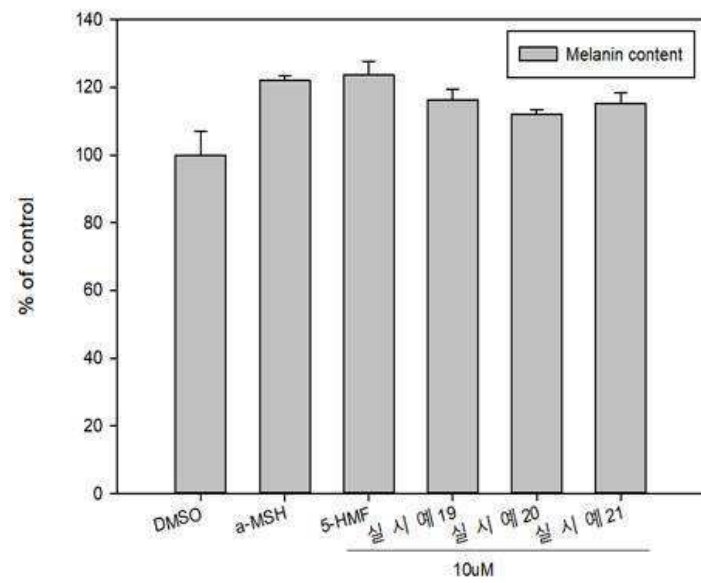
도면10



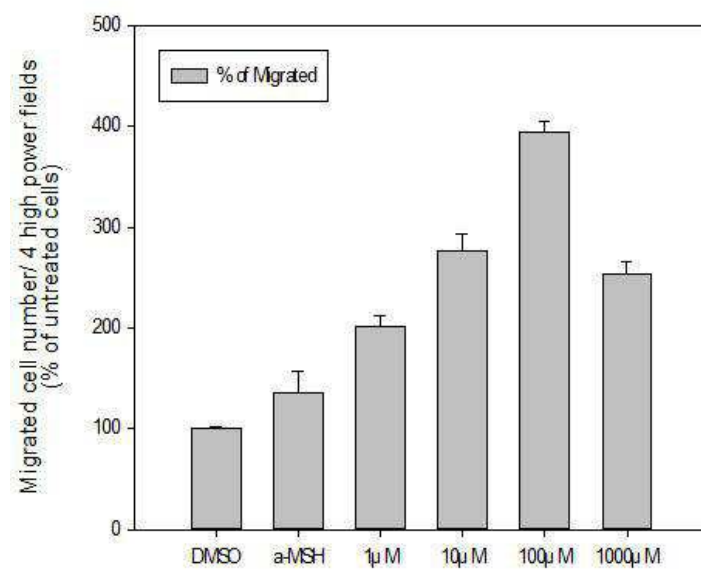
도면11



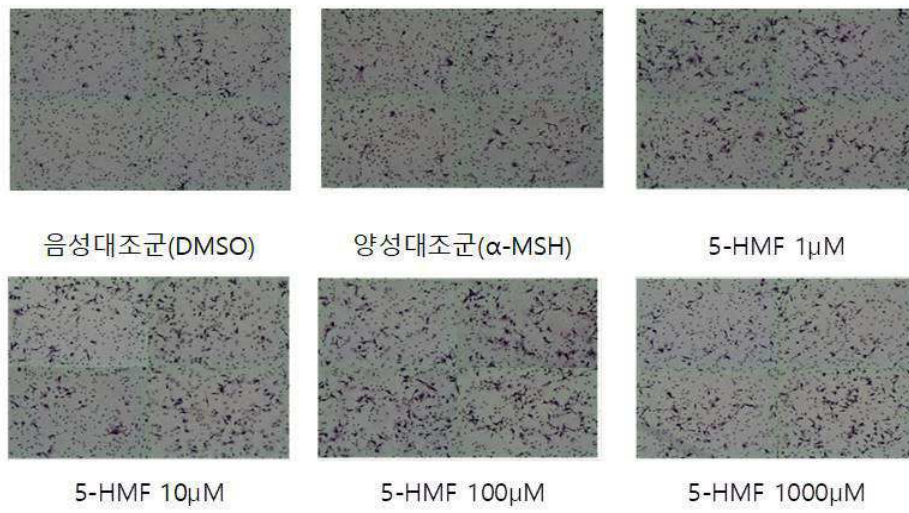
도면12



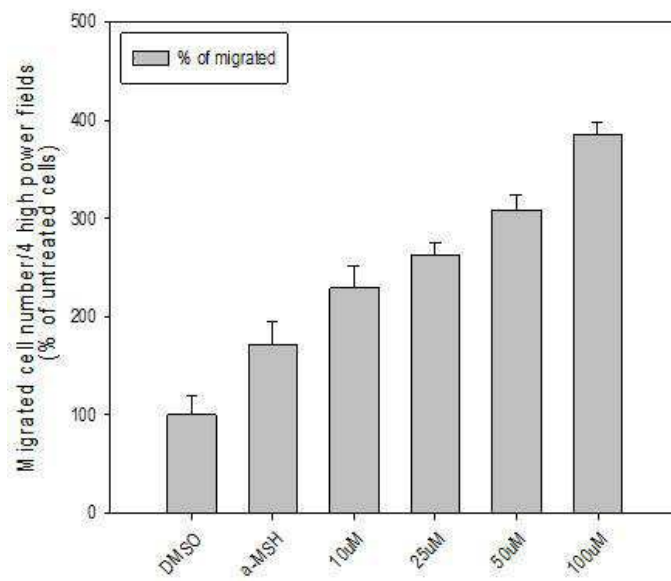
도면13



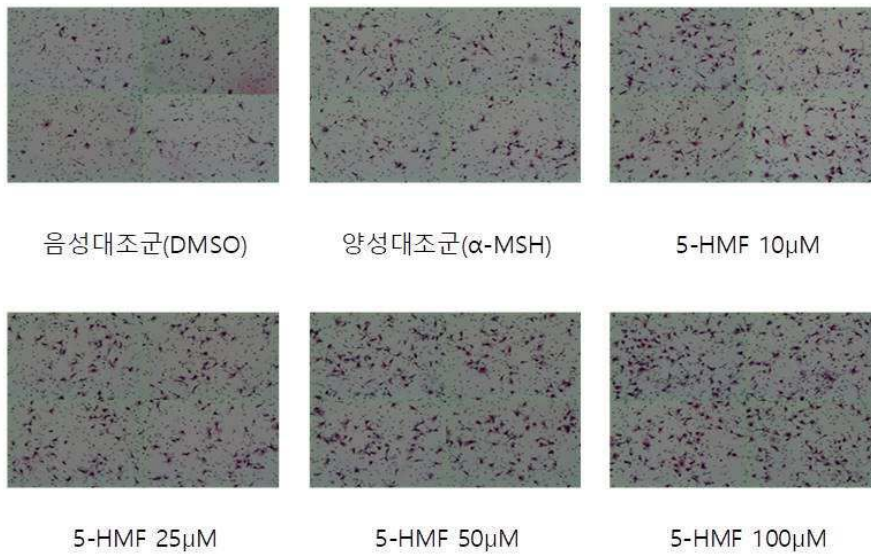
도면14



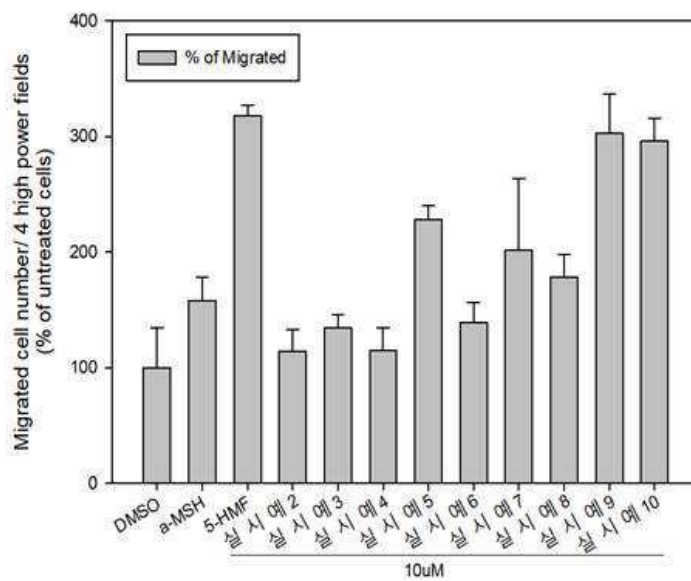
도면15



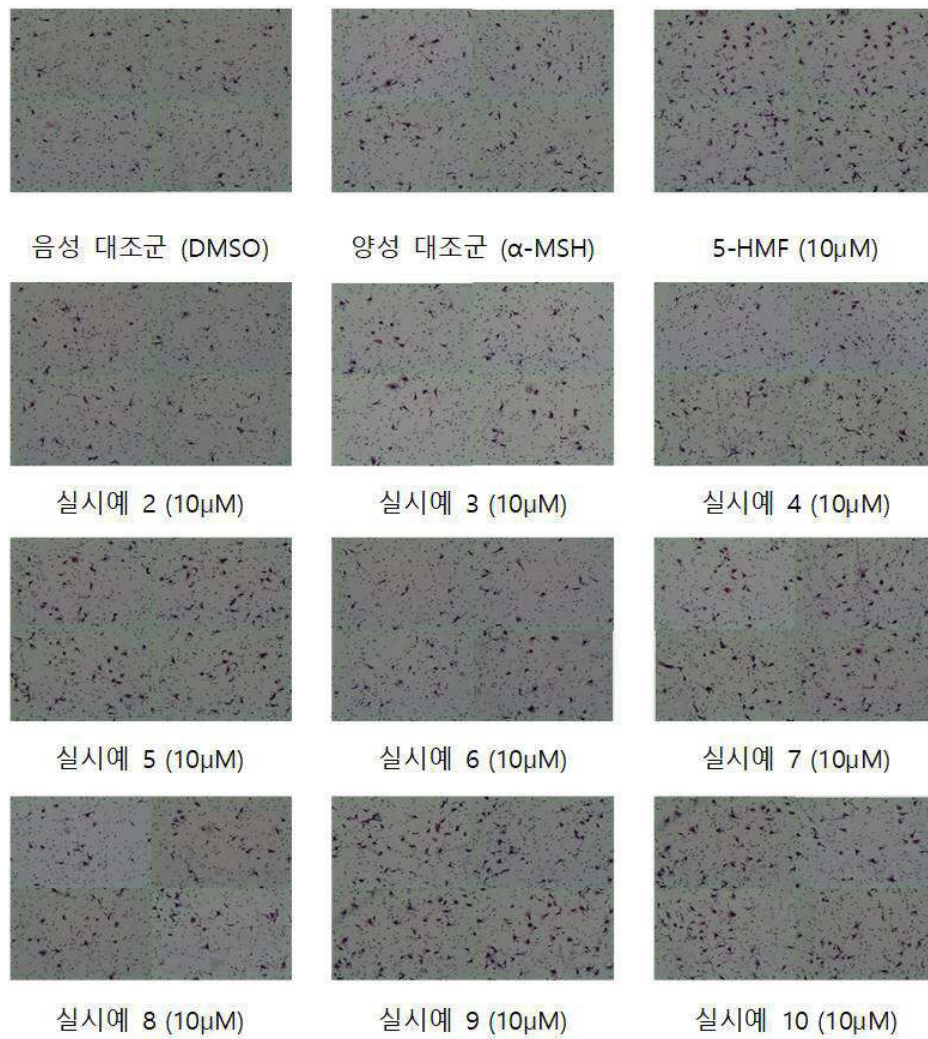
도면16



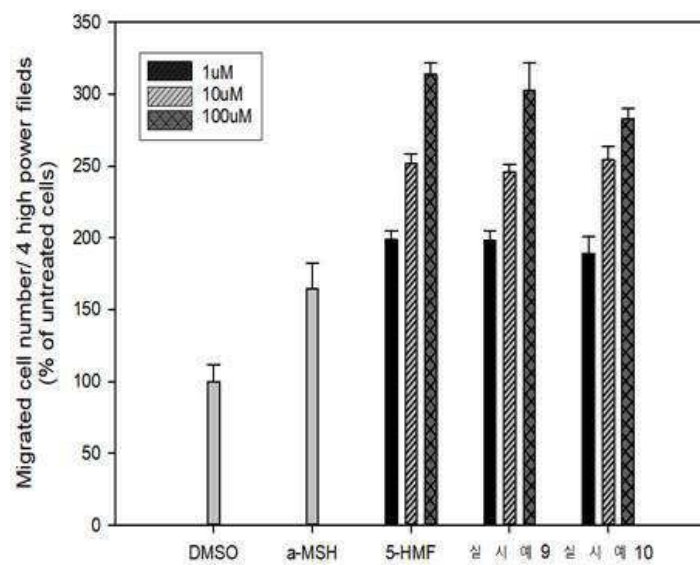
도면17



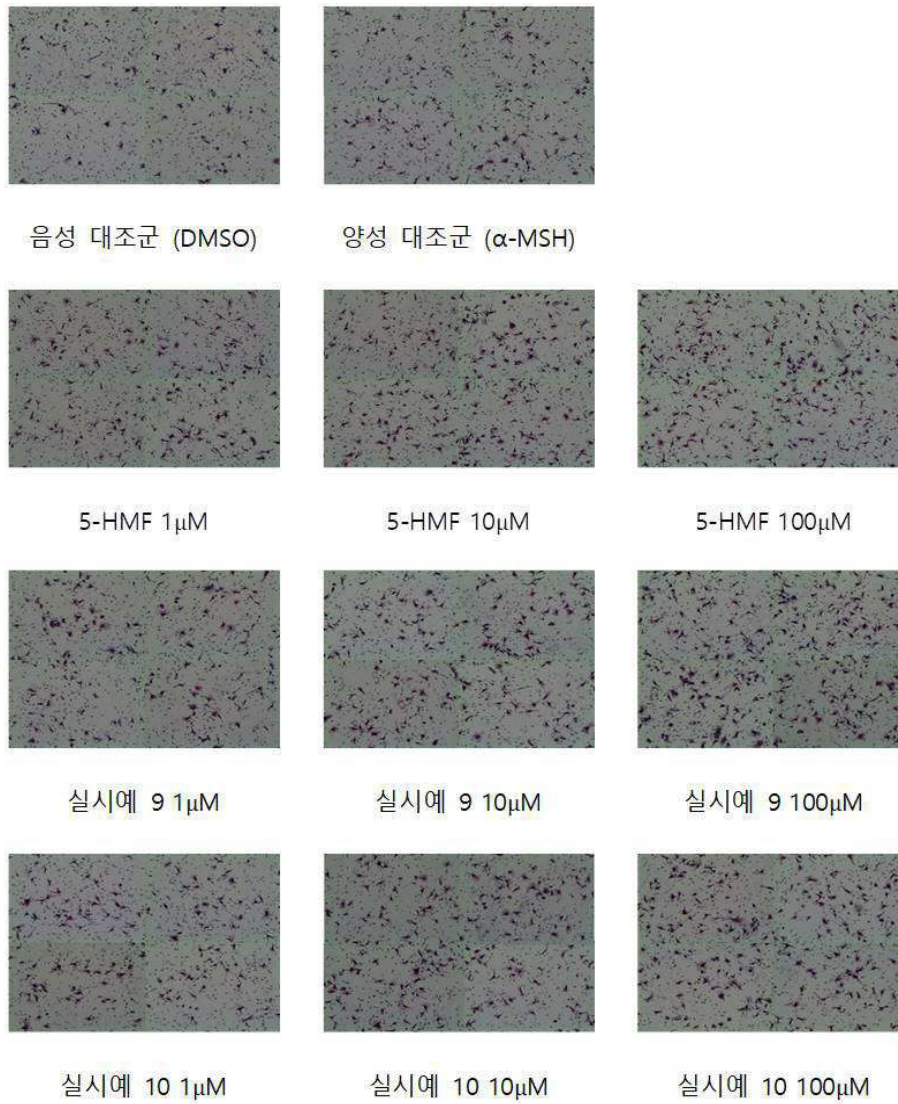
도면18



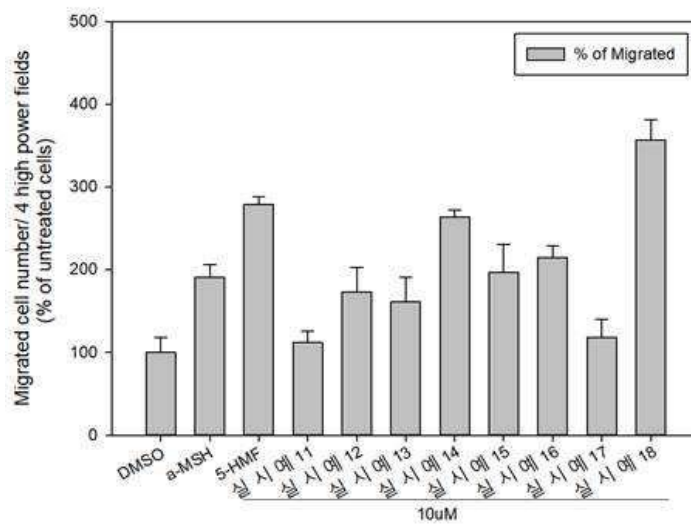
도면19



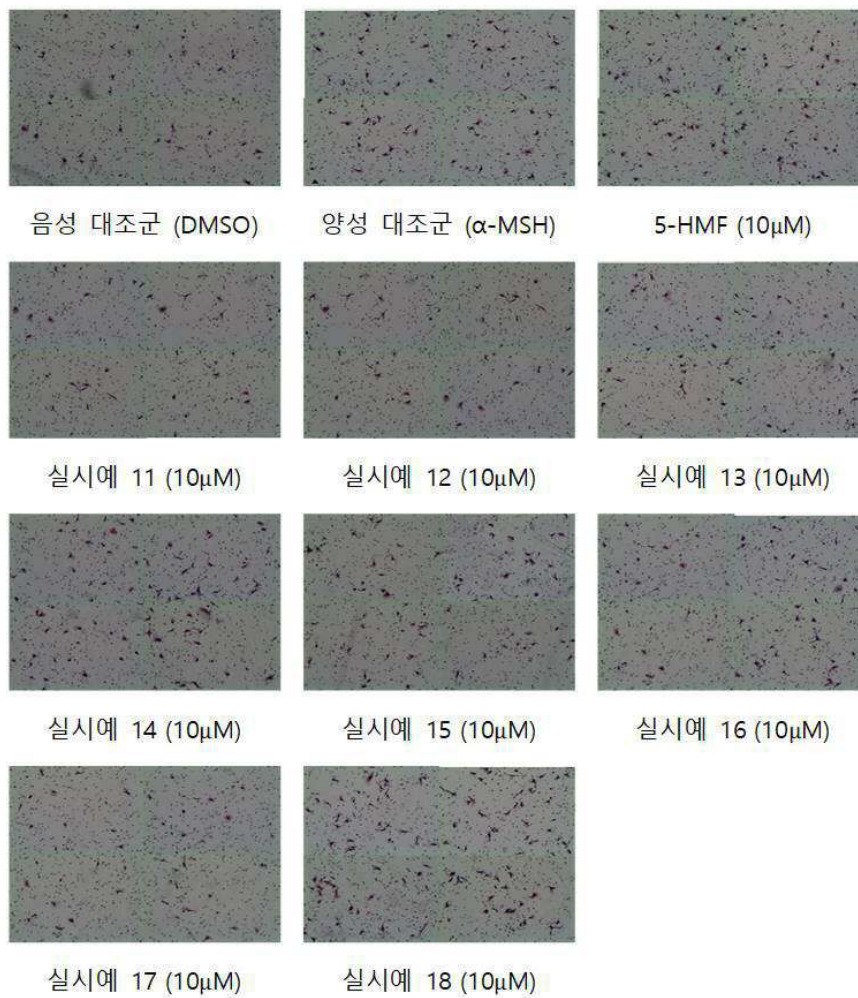
도면20



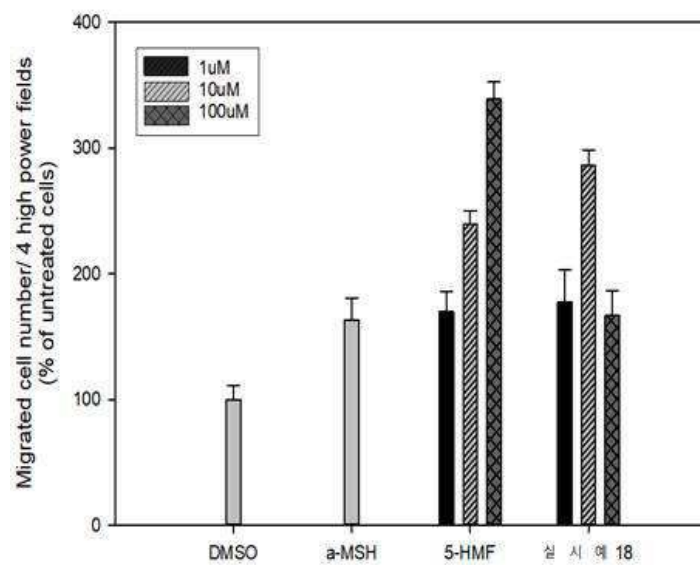
도면21



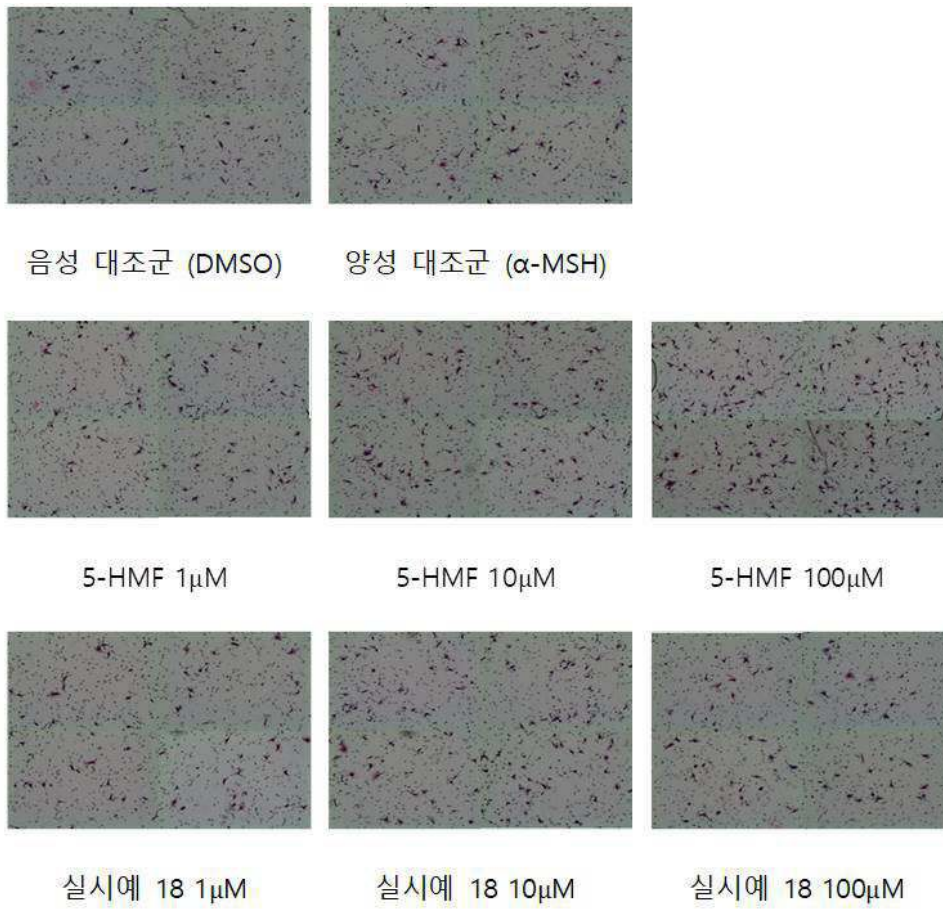
도면22



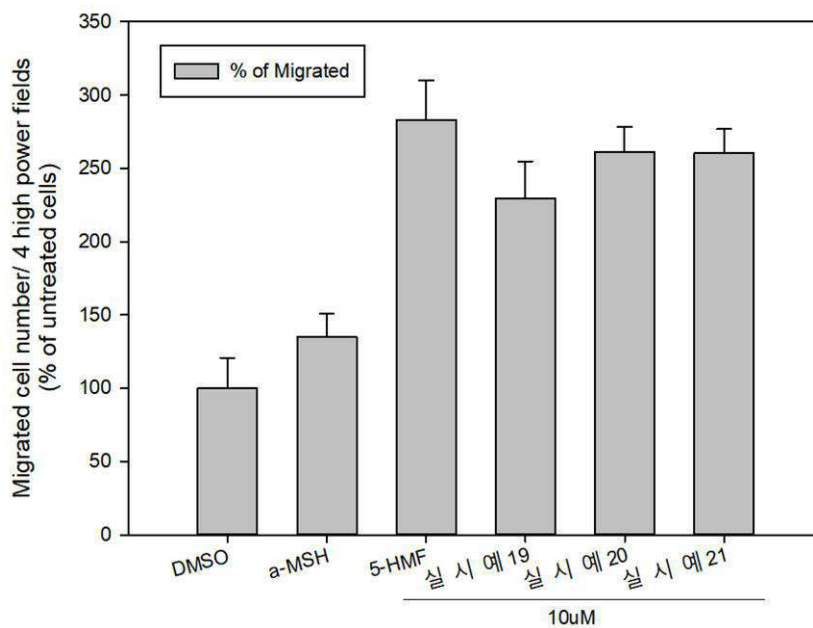
도면23



도면24



도면25



도면26



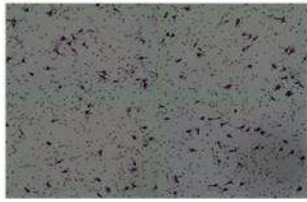
음성 대조군 (DMSO)



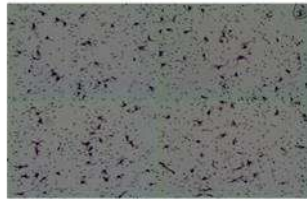
양성 대조군 (α -MSH)



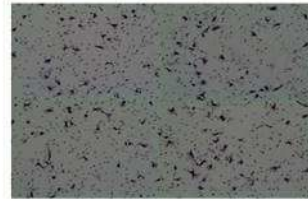
5-HMF



실시예 19 (10 μ M)



실시예 20 (10 μ M)



실시예 21 (10 μ M)