



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0054548  
 (43) 공개일자 2016년05월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 13/39* (2006.01) *A61K 31/01* (2006.01)  
*A61K 8/31* (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07C 13/39* (2013.01)  
*A61K 31/01* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7009141  
 (22) 출원일자(국제) 2014년09월11일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2015년04월06일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/069424  
 (87) 국제공개번호 WO 2015/036498  
 국제공개일자 2015년03월19일
- (30) 우선권주장  
 92277 2013년09월11일 룩셈부르크(LU)

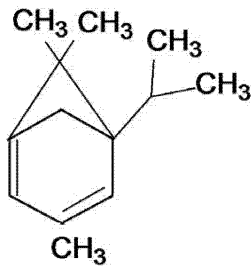
- (71) 출원인  
**조벤티스 에스.에이.**  
 룩셈부르크, 엘-8041 스트라젠, 루 데스 로마인스, 80
- (72) 발명자  
**반 킬보르크 라이너**  
 룩셈부르크 엘-8041 스트라젠 루 데스 로마인스 80
- (74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **콜라겐 및 엘라스틴 자극 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 국소 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 식 (I)의 두고리식 화합물 및 미용적 및 치료적 용도를 위한 조성물 및 허용 가능한 비히클 및 유효량의 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다:



식 (I)

(52) CPC특허분류

*A61K 8/31* (2013.01)

*A61Q 19/08* (2013.01)

*C07C 2102/42* (2013.01)

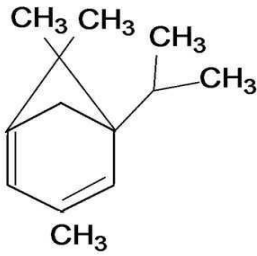
---

명세서

청구범위

청구항 1

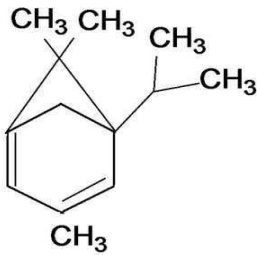
식 (I)을 갖는 화합물:



식 (I).

청구항 2

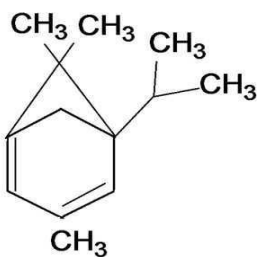
약제로서 사용하기 위한 식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



식 (I).

청구항 3

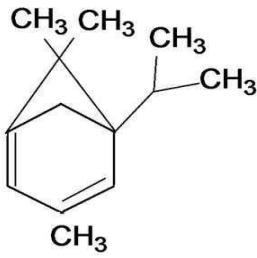
열 및/또는 화학 화상 또는 데임(scald) 및/또는 탈모에 대해 인간 피부를 보호하거나 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



식 (I).

**청구항 4**

적어도 허용 가능한 비히클 및 유효량의 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물:



식 (I).

**청구항 5**

제4항에 있어서, 0.001 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99.9 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%, 가장 바람직하게는 0.1 내지 20 중량%, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 15 중량%의 식 (I)의 유효 화합물을 함유하는 조성물.

**청구항 6**

제4항 또는 제5항에 있어서, 허용 가능한 비히클이 팔미트산, 팔미톨레산, 에루스산, 에이코센산, 도코센산, 올레산 및 리놀레산으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

**청구항 7**

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 노화 방지 성분들의 적어도 이하의 범주: DNA 복구, 세포 복구, 주름 방지, 흉조 방지, 색소 침착 방지, UV 손상 방지, 항산화, 보호막 회복, 에몰리언트/보습제 특성, 콜라겐 생성 촉진(pro-collagen), 비정상적인 피부 병변 방지, 손발톱 항진균 및 UV 손상 역행 또는 이의 조합을 활성형으로 포함하도록 규정된 인간 피부, 모발 및 손발톱에 적용하기 위한 국소 노화 방지 화합물인 조성물.

**청구항 8**

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

- 식 (I)의 화합물: 0.1 내지 99.9 중량%
- 허용 가능한 비히클: 0 내지 99.9 중량%
- 물: 0 내지 99.9 중량%
- 유화제: 0 내지 50 중량%
- 프로필렌 글리콜: 0 내지 99.9 중량%

를 포함하는 조성물.

**청구항 9**

인간 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 증가시키기 위한 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 10**

모발 또는 손발톱 성장을 위한 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 11**

미용적 피부 회춘 및 회복을 위한 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 12**

미용적 손발톱 회춘 및 손발톱 회복을 위한 제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 13**

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 크림.

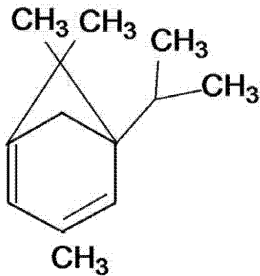
**청구항 14**

제13항에 있어서, 미용적 또는 치료적 용도를 위한 것인 크림.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 허용 가능한 비히클 및 피부과적 유효량의 식 (I)의 두고리식(bicyclic) 화합물을 포함하는 미용 및 치료 조성물에 관한 것이다:



식 (I) (JR101)

[0002]

[0003] 본 발명은 또한 청구항 1에 따른 화학적 화합물, 청구항 2 및 3에 따른 용도를 위한 약학적 화합물, 청구항 4에 따른 국소 조성물, 청구항 9에 따른 피부에서의 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 상승시키기 위한 청구항 4의 조성물의 용도, 청구항 10 내지 12에 따른 모발 및/또는 손발톱(nail) 성장 및 피부 회춘 및 피부 및/또는 손발톱 회복을 위한 청구항 4의 조성물의 용도, 청구항 13에 따른 크림에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0004] 선행 참조문헌은 하기와 같다:

- [0005] Gert Kobrichl(문헌 D1)은 브레트(Bredt) 화합물 및 브레트 규칙(rule)에 관한 것이다 [tetrahedron Angew. Chem. Internat. Edit. Chem. Ber. Chem. Ber. Bull. Chem. SOC. Lap. J. Org. Chem. F. A. Neugebauer, Chem. Ber, January 1, 1970, pages 71-2744].
- [0006] Wilhelm F. Maier 등(문헌 D2)은 브리지헤드(bridgehead) 올레핀의 안정성의 평가 및 예측에 관한 것이다 [Journal of the American Chemical Society, vol. 103, no 8, April 1, 1981, pages 1891-1900].
- [0007] Ermer 등(문헌 D3)은 브리지헤드 올레핀의 구조, 에너지 및 반응성을 개시한다 [Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen, vol.32B, no 7, January 1, 1977, pages 837-839].
- [0008] Derek L. Ransley(문헌 D4)는 1,2-디할로로알칸을 이용한 벤젠의 알킬화에 관한 것이다 [the journal of organic chemistry, vol. 31, no 11, November 1, 1966, pages 3595-3599].
- [0009] Shinji Masuda 등(문헌 D5)은 입체특이적 프리델-크라프츠(Friedel-Crafts) 알킬화에서 할로젠 원자의 참여 효과를 기재한다 [journal of the chemical society, chemical communications, no3, January 1, 1980, pages 86].
- [0010] DD 285092(문헌 D6)는 1,2-디할로로알칸을 이용한 아로메이트(aromates)의 프리델-크라프츠 알킬화의 선택성을 증진시키는 방법에 관한 것이다.

- [0011] 콜라겐은 우리의 피부에 구조를 제공하고 피부에 매끄러움과 젊음의 외관을 제공하는 단백질이다. 이는 단단한 삼중 나선으로 함께 굽어진 3개의 단백질 사슬로 구성되며 피부 세포들을 함께 유지하는 네팅(netting)과 같은 역할을 한다. 콜라겐은 체내에서 계속해서 생성되지만, 나이가 들에 따라 생성이 느려지기 시작한다. 생성이 느려지고 콜라겐 네트가 파괴되기 시작함에 따라, 피부는 주름과 노화의 다른 징후에 의해 우리가 자각하는 첫 번째 영역 중 하나이다. 콜라겐은 우리 피부의 대략 75%를 구성한다. 따라서, 젊고, 건강한 피부의 매끄러운 외관은 대부분 건강한 콜라겐 수준의 존재에 기인한다. 이러한 이유로 인해, 탐미주의자들은 콜라겐 수준과 콜라겐 손상후 회복을 증가시키는 새로운 방법에 대한 전세계적인 연구를 진행중이며, 일부는 지금까지 콜라겐 단백질을 피부에 주입하여 주름을 통통하게 하고 입술에 볼륨을 부가하여 왔다. 그러나, 콜라겐을 자극하기 위한 다수의 시도는 실패해 왔거나 경미한 효과만을 가진다. 또한, 동물성 콜라겐을 미용 크림에 넣으면 건강에 해로운 부작용을 야기할 수 있다 (예를 들면, Curcio & Parish, 2009).
- [0012] 엘라스틴은 피부 및 신체 조직에서 발견되는 또 다른 단백질이다. 이는 피부가 유연하지만 팽팽하게 유지되도록 도와, 피부가 풀링되면 회복 반응을 제공한다. 피부 내의 충분한 엘라스틴은 피부가 풀링된 후 자신의 정상 형상으로 되돌아갈 것임을 의미한다. 이는 또한 근육을 수축시키거나 말을 하거나 먹기 위해 입을 열고 닫는 것과 같은 정상적인 활동을 허용하기 위해 신장될 때 피부를 부드럽게 유지하도록 돕는다. 사람들이 나이를 먹음에 따라, 엘라스틴은 일반적으로 고갈되며, 결국 주름지거나 늘어진 피부를 야기한다. 엘라스틴은 또한 "노화 방지" 스킨 케어 제품에서의 구성분으로서 사용된다. 그러나 이들 단백질은 인간으로부터 공급되지 않고; 전형적으로 소나 조류로부터 얻어지며 이론적으로는 보다 우수한 피부 탄력을 촉진해야 한다. 그러나, 이들 스킨 제품은 피부 탄력에 거의 효과가 없는 것으로 나타났다. 이는 피부가 수분을 보다 잘 보유하도록 돕는 피부 상의 코팅을 형성할 수 있지만, 이는 더 많은 유연성을 제공하지는 않을 것이다. 스킨 케어 제품에서, 이 단백질은 피부층을 침투하지 못하는데, 이는 피부를 보다 탄력있도록 하는데 필요하다.
- [0013] 따라서, 생체내 피부 콜라겐 및/또는 엘라스틴의 보호 또는 자극은 피부 외관, 이의 유연성 및 젊음을 보호하거나 회복시키며 모발 손실을 예방하거나 치료할 수 있다.
- [0014] WO 2001087292는 콜라겐 및 엘라스틴을 보존하기 위한 오보트랜스페린의 사용을 개시하는 반면, WO 2013028266은 콜라겐 및 엘라스틴의 생성을 자극하기 위한 저스티시아 벤트리코사(*Justicia ventricosa*), 아키넨드론 클리페아리아(*Archidendron clypearia*), 아브루스 프루티쿨로수스(*Abrus fruticosus*) 추출물의 용도를 개시하고, WO1997018223A1은 두고리식 화합물의 사용을 개시한다.
- [0015] 두고리식 화합물은 2개 원자 간의 결합을 통해 (예를 들면, 2개의 시클로hex산 고리들 간에 공유되는 C-C 결합을 가진 테칼린) 또는 연속된 원자들을 통해 (브리지헤드) 또는 단일 원자에서 (스피로시클릭, 스피로 화합물을 형성함) 연결될 수 있는 2개 고리를 포함하는 익히 알려진 화합물이다.
- [0016] "브레트 화합물"은 브리지헤드로서 알려진 탄소 브리지의 분기점(도 1에서 A 및 B)이 탄소 이중 결합에 연루될 수 없는 캄펜(camphene) 및 피난(pinane) 시리즈의 익히 알려진 두고리식 화합물이다. 이러한 경험적 규칙은 "브레트 규칙"으로 알려져 있으며, 문헌[Ulf Peters in "Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August 2002"], 문헌[Gert Koebrich in "Bredt Compounds and the Bredt Rule", *Angew. Chem. Internat. Edit Vol 12 (1973) N° 6*], 및 문헌[F. A. Neugebauer, in *Chem. Ber*, January 1, 1970, pages 71-2744]에서 논의되고 있다.
- [0017] "브레트 규칙"은 일반적으로 브리지헤드  $\pi$  결합을 갖는 두고리식 시스템의 형성을 유도해온 특정 타입의 화학 반응을 실시하는데 있어 실패를 정당화하기 위해 사용된다. 예를 들면, 브레트 규칙은 몇몇 무수물 형성 및 히드로할라이드 제거의 실패를 설명한다 (도 2 및 3의 화합물 참조).
- [0018] 그러나 문헌[Lease, T.G., et al in "A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins" *J Am Chem Soc* 1993]에 개시된 바와 같이 두고리식 시클로알켄이 브리지헤드 위치에서 떨어져 위치한 이중 결합을 갖거나 (브레트-알켄) 또는 브리지헤드에 이중 결합을 갖도록 (안티-브레트 알켄) 얻어질 수 있기 때문에, 그리고 나아가 천연 안티-브레트 고리 시스템이 천연 생성물, 예컨대 탁솔에서 나타나기 때문에(도 1)(이의 합성은 1940년에 Prelog와 공동연구자에 의해 실시되었으며, 브리지헤드 위치에 올레핀을 가진 [5.3.1] 두고리식 화합물 타입으로서 단리되었음(도 7)) 브레트 규칙은 도 4에 도시된 화합물의 동족체들에 대해서는 유효하지 않은 것 같다.
- [0019] 또 다른 익히 알려진 규칙은 "포셋트 규칙(Fawcett Rule)"이며(F.S Fawcett, *Chem Rev*, 47, 219 (1950) 참조) 이는 비시클로[x.y.z]알켄의 경우에, "S"(브리지 원자 수의 합  $S = x + y + z$ 가 예를 들면 9와 일치함, 도 2에

나타낸 화합물의 경우,  $x = 5$ ,  $y = 3$ ,  $z = 1$ )가 9보다 작지 않아야 함을 명시하며, 이는 구조 A에 유리하도록 도 8의 화합물의 구조 B의 비성공적인 생성을 설명한다. 그러나, 문헌[J.R Wiseman, J Amer. Chem. Soc 89, 5966 (1967)] 및 [J Amer Chem Soc 92, 956 (1970)]에 개시된 바와 같이, S = 7인 구조의 비시클로[3.3.1]논-1-엔(도 9)이 합성될 수 있었다.

[0020] 포세트 규칙에 대한 명백한 모순은 Wiseman 등에 의해 두고리식 고리에서의 변형(strain)을 트랜스-시클로알켄의 변형과 비교함으로써 설명되어졌다. 도 3에서, 예를 들면, 이중 결합은 고리 ab에 대해 외향 고리이지만 고리 ac 및 bc에 대해서는 내향 고리이다. 다시 말해 이중 결합은 고리 ac에서는 트랜스로 그리고 고리 bc에서는 시스로 보여질 수 있다 (도 10). 이러한 발견에 기초하여, Wiseman은 브리지헤드에서의 이중 결합이 내향 고리인 두 고리 중 보다 큰 고리에서 트랜스이도록 형성됨을 가정했다. 모든 단리가능한 브리지헤드 올레핀은 적어도 8개의 탄소 원자를 가진 트랜스 시클로알켄 단위에 함유된다. 트랜스 알켄 함유 고리가 7원 또는 6원 고리인 경우, 브리지헤드 올레핀은 실온에서 관찰가능하지 않은 것으로 예측된다. 불행히도, 이러한 트랜스 올레핀 규칙은 이성체 화합물들 간에 차이를 보이지 않는다. 지금까지 Wiseman의 가정은 두고리식 시스템에서 이중 결합이 형성되는 곳을 예측하기 위해 공인된 기준이다.

[0021] 브레트 화합물은 불안정한 화합물인 것으로 제시된다. 예를 들면 Gert Koebrich는 브리지 원자 수의 합 S가 7 미만인 브리지헤드 화합물이 불안정한 것으로 제시하지만, 이러한 결론이 나온 이유는 이들 화합물이 특정 화학 반응에서 중간체로서 반응할 수 없기 때문이다.

[0022] 그러나, 브리지헤드 화합물 안정성은 문헌[Wilhelm F. Maier et al in *Journal of the American Chemical Society*, vol. 103, no 8, April 1, 1981, pages 1891-1900]에 기재된 바와 같이 올레핀 변형(OS) 에너지를 계산함으로써 예측될 수 있고, 브리지헤드 화합물의 반응성은 문헌[Ermer et al in "Structures, energies and reactivities of bridgehead olefins", *Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B, Anorganische chemie, Organische chemie, Tuebingen*, vol.32B, no 7, January 1, 1977, pages 837-839]에 개시된 바와 같이 평가될 수 있다.

[0023] 이에, 안정한 브리지헤드 화합물을 얻는 것은 화학 반응 조건에서 본래의 질서를 이용할 필요성을 강조하는 이슈, 특히 방향족계 두고리식 화합물, 벤젠과 1,2-디클로로알칸의 반응에 의해 얻어진 공지의 일부 생성물의 경우 (Derek L. Ransley in the *Journal of organic chemistry*, vol. 31, no 11, November 1, 1966, pages 3595-3599), 입체특이적 프리델-크라프츠 알킬화에서 할로젠 원자의 참여 효과 (Shinji Masuda et al in *Journal of the chemical society, chemical communications*, no3, January 1, 1980, pages 86) 및 방향족 화합물과 1,2-디할로젠알칸의 프리델-크라프츠 알킬화에서 선택적 증진(DD 285 092)일 수 있다.

[0024] 화합물의 제조 방식과 관련해서, 반응 조건하에 1,2-디클로로프로판을 톨루엔과 반응시킬 때, 이러한 반응에 의해 얻어지는 화합물이 본 발명의 화합물, 즉 식 (I)의 화합물과 상이한데, 그 이유는 브리지가 형성되지 않지만 디알킬화 생성물이 형성되기 때문임을 문헌 D4, D5 및 D6으로부터 명확해진다.

**발명의 내용**

[0025] **발명의 개요:**

[0026] 본 발명의 화학적 화합물은 청구항 1에서 제시되며, 용도를 위한 약학적 화합물은 청구항 2 및 3에서 제시되고, 국소 조성물은 청구항 4에서 제시되고, 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 상승시키기 위한 상기 조성물의 용도가 청구항 9에서 제시되며, 모발 및/또는 손발톱 성장 및 피부 회춘 및 피부 및/또는 손발톱 회복을 위한 상기 조성물의 용도가 청구항 10 내지 12에서 제시되며, 크림(국소 조성물)이 청구항 13에서 제시된다.

[0027] 본 발명은 선행 기술의 단점을 나타내지 않는 솔루션을 제공한다.

[0028] 본 발명은 열 및/또는 화학 화상 또는 데임(scald) 및/또는 탈모로부터 피부를 보호하거나 치료하기 위한 솔루션을 제공한다.

[0029] 본 발명은 열 및/또는 화학 화상 또는 데임 및/또는 탈모로부터 피부를 보호하거나 치료하기 위한 미용제(화장료)로서 또는 치료제로서 사용하기 위한 대체 화합물을 제공한다.

[0030] 본 발명은 인간 또는 동물 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴을 보호하거나 자극하기 위한, 활성 화합물로서 신규의 두고리식 화합물, 및 이러한 활성 성분을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명의 식 I의 미용적 활성 화합물(JR101)은 천연 베이스로 사람들 자신의 콜라겐 및 엘라스틴 수준을 자극

하는 이러한 방식에 있어 독특하다. 나아가, 이는 늙은 피부에서의 콜라겐 수준을 단시간 내에 자신의 본래의 젊은 시절 값의 100%까지 회복하도록 의도된다. 이러한 미용적 처방을 이용하여, 출원인은 50-70세 노령자를 대상으로 6 내지 10주간 관찰하여 얼굴 피부의 엘라스틴 및 콜라겐 수준을 자신의 본래 값의 100%까지 얻도록 의도된 미용 크림을 제작했다.

- [0032] 본 발명의 기술적 효과는 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 증가시키기 위한 새로운 국소 조성물을 제공하는데 있다. 식 (I)의 화합물의 효과는 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 높이는 것이다. 식 (I)의 화합물의 가시적 효과는 또한 모발 성장을 증가시키며, 피부를 회춘시키고 피부, 특히 피부 열 및 화학 화상 또는 피부 데임을 회복시키는 것이다. 피부와 모발은 서로 관련되기 때문에, 두피에서 콜라겐 및 엘라스틴의 증가는 또한 모발 성장을 증가시키는 것으로 입증되어져 있다.
- [0033] 어떤 관련 선행 기술도 미용 조성물에서 식 (I)의 화합물의 사용이 밝혀져 있지 않다.
- [0034] 본 발명의 조성물의 적용은 미용제로서뿐만 아니라 미용적 용도와 불가분의 관계에 있는 예방적 효과로 인해 치료적 측면을 수반하는 인체의 치료제로서 검토될 수 있다.
- [0035] 본 발명에 의해 해결될 문제점은 국소 조성물에서 미용제로서 또는 치료제(약제)로서 사용하기 위한 대안적인 실은 안정성 화합물의 제공으로서 검토될 수 있다.
- [0036] 문제에 대한 해결책은 실온에서 안정하고 선행 기술의 단점을 나타내지 않는 식 (I)의 화합물을 사용하는 것이다.
- [0037] 선행 기술은 인큐베이션의 적어도 5회 시퀀스의 사용을 제안한 바 없으며, 1 시퀀스는 30분의 인큐베이션과 함께 4°C에서 -80°C 및 30분의 인큐베이션과 함께 -80°C에서 40°C 및 30분의 인큐베이션과 함께 다시 40°C에서 -80°C로의 온도 변화이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0038] 본 발명은 첨부 도면과 함께 보다 잘 이해될 것이다:
  - 도 1은 와해된 콜라겐이 상부 진피에서 어두운 영역으로서 보이는 광노화를 겪고 있는 피부 구조의 고해상 초음파 스캐너 이미지를 도시한다.
  - 도 2는 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료된 피부의 고해상 초음파 스캐너 이미지를 도시하며, 여기서 콜라겐 매트릭스는 증가된 강도를 가지고 피부는 보다 매끄러운 표면을 갖는다.
  - 도 3은 변수 시간 및 나이군의 함수에 따른 평균 콜라겐 스코어를 도시한다.
  - 도 4는 문헌 D1의 캄판 및 피난 고리 시스템을 도시한다.
  - 도 5는 문헌 D1의 브레트 규칙의 첫번째 실례를 도시한다.
  - 도 6은 문헌 D1의 브레트 규칙의 두번째 실례를 도시한다.
  - 도 7은 탁술 분자 및 문헌 D1의 [5.3.1] 타입의 두고리식 화합물을 도시한다.
  - 도 8은 b-케토산 탈카르복실화를 도시한다 (문헌 D1).
  - 도 9는 비시클로[3.3.1]논-1-엔을 형성하기 위한 반응식을 도시한다.
  - 도 10은 일반 시클로알켄(A) 및 비시클로[3.3.1]논-1-엔(B)을 도시한다.
  - 도 11은 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔(본 발명의 식 (I)의 화합물)의 모형을 도시한다.
  - 도 12는 국소 조성물에 도입되거나 도입되지 않은 JR101s의 안정성의 모식도이다. 적색 곡선은 4, 8, 12, 16, 20, 24 및 28°C에서 JR101s HPGC 프로파일을 나타낸다. 녹색 곡선은 4, 8, 12, 16, 20, 24 및 28°C에서 크림 (JR101s 존재) HPGC 프로파일을 나타낸다. 청색 곡선은 4, 8, 12, 16, 20, 24 및 28°C에서 크림 (JR101s 부재) HPGC 프로파일을 도시한다.
  - 도 13은 0일째 탈모를 도시한다 (머리의 정수리 가까이 - 외상 후 모든 체모를 상실한 여성 피험체).
  - 도 14는 도 13에서와 동일한 피험체에 대해 본 발명의 식 (I)의 화합물을 이용한 치료 후 4개월 이후의 탈모를

도시한다 (모발 성장이 입증됨).

도 15는 도 13에서와 동일한 피험체에 대해 본 발명의 식 (I)의 화합물을 이용한 치료 후 4개월 이후의 탈모(수공으로 염색된 새로운 모발)를 도시한다 (모발 성장이 입증됨).

도 16은 0일째 부분적 대머리(balding) 남성을 도시한다 (완전히 벗겨진 지점 및 회색 모발).

도 17은 도 16에서와 동일한 피험체에 대해 본 발명의 식 (I)의 화합물을 이용한 치료의 6개월 후의 모습을 도시한다 (모발 성장이 입증됨).

도 18은 0일째 부분적 대머리 남성을 도시한다.

도 19는 도 18에서와 동일한 피험체에 대해 본 발명의 식 (I)의 화합물을 이용한 치료의 6개월 후의 모습을 도시한다.

도 20은 툴루엔의 크로마토그램의 상(representation)을 도시한다. 검은색 화살표는 컬럼으로부터 툴루엔의 배출에 상응한다. 툴루엔의 피크 후 다른 피크들은 오염 물질에 상응한다.

도 21은 툴루엔의 질량 스펙트럼의 상을 도시한다.

도 22는 툴루엔과 벤젠의 크로마토그램의 상을 도시한다. 이러한 이력은 JR101s 생성에 사용되는 툴루엔의 순도의 퍼센티지를 뒷받침한다. 본 출원인은 벤젠과 다른 오염 물질을 검출했다 (오염 물질의 양은 1% 미만임).

도 23은 반응물(1,2 디클로로프로판 및 툴루엔) 및 본 발명의 화합물(JR101s)의 크로마토그램의 제1 상을 도시한다.

도 24는 본 발명의 화합물(JR101s)의 크로마토그램의 제2 상을 도시한다.

도 25는 본 발명의 화합물(JR101s)의 질량 스펙트럼을 도시한다.

도 26은 치료 개월 동안 모발 성장을 도시한 모식도이다 (예를 들면, 1개월 후 본 발명의 크림을 사용한 환자의 47%가 새로운 모발 성장을 감지했다).

도 27은 치료 개월 동안 모발 손실을 도시한 모식도이다.

도 28은 치료 개월 동안 모발의 건강함을 도시한 모식도이다.

도 29는 치료 개월 동안 모발 컬러에 있어 강화를 도시한 모식도이다.

도 30은 치료 개월 동안 대머리 환자에서 모발 성장을 도시한 모식도이다.

도 31은 치료 개월 동안 부분적 대머리 환자에서 모발 성장을 도시한 모식도이다.

도 32는 치료 개월 동안 모발 굵기를 도시한 모식도이다.

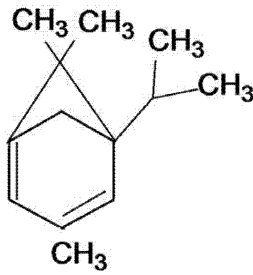
도 33은 치료 개월 동안 모발 컬러 리뉴얼을 도시한 모식도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0039] 본 발명에 따른 화합물은 식 (I)의 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔(JR101s)이다.

[0040] 본 발명에 따른 화합물은 화학 반응에 의해 얻어질 수 있고 실온에서 안정한 안티-브레트 화합물이다.

[0041] 본 발명은 식 (I)을 갖는 화학적 화합물, 약학적 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 미용 화합물에 관한 것이다:



식 (I) (JR101s).

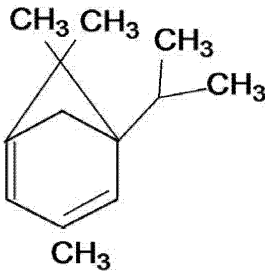
[0042]

[0043]

식 (I)의 화합물은 열 및 화학 화상 또는 데임에 대해 환자의 피부를 치료하는데 (생체외에서) 사용된다 .

[0044]

본 발명은 또한 미용학적으로/약학적으로 허용 가능한 비히클 및 피부과적 유효량의 식 (I)의 화학적 화합물을 포함하는 국소 미용/약학 조성물(예를 들면, 크림)에 관한 것이다:



식 (I)

[0045]

[0046]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 또한 체내의 콜라겐 수준을 증가시키며(노화 방지 효과), 이에 약제로서 또한 사용될 수 있다:

[0047]

본 발명은 약제로서 사용하기 위한 약학적 유효 농도의 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0048]

본 발명은 또한 열(불) 및 화학적 (산) 화상 또는 데임(가열된 유체로부터의 화상)의 치유 및 치료에 사용하기 위한 약학적 유효 농도의 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0049]

본 발명은 의약에 (약제로서) 사용하기 위한, 다시 말해 피부 손상, 즉 피부 열 및 화학 화상 또는 데임에 의한 피부 손상을 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)을 가진 화합물에 관한 것이다.

[0050]

본 발명은 또한 모발 성장을 위한 미용적 용도를 위한 식 (I)을 가진 화합물에 관한 것이다.

[0051]

본 발명은 적어도 피부과적 유효량의 식 (I)의 화합물 및 허용 가능한 비히클(예를 들면, 올리브 오일 또는 호호바 오일)을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 올리브 오일 또는 호호바 오일에 한정되지 않는다.

[0052]

특정 실시양태들에 따르면, 본 발명의 조성물은 하기 특성들 중 임의의 하나 또는 적합한 조합을 포함한다:

[0053]

본 발명의 조성물은 0.1 내지 20 중량%, 0.2 내지 19 중량%, 0.3 내지 17 중량%, 0.4 내지 16 중량%, 0.5 내지 15 중량%, 0.6 내지 14 중량%, 0.7 내지 13 중량%, 0.8 내지 12 중량%, 0.9 내지 11 중량%, 1 내지 20 중량%, 2 내지 19 중량%, 3 내지 17 중량%, 4 내지 16 중량%, 5 내지 15 중량%, 6 내지 14 중량%, 7 내지 13 중량%, 8 내지 12 중량%, 9 내지 11 중량%, 9 내지 10 중량%, 10 내지 11 중량%, 12 내지 14 중량%, 0.1 내지 30 중량%, 0.1 내지 40 중량%, 0.1 내지 50 중량%, 0.1 내지 60 중량%, 0.1 내지 70 중량%, 0.1 내지 80 중량%, 0.1 내지 90 중량%, 0.1 내지 99 중량%, 1 내지 20 중량%, 1 내지 30 중량%, 1 내지 40 중량%, 1 내지 50 중량%, 1 내지 60 중량%, 1 내지 70 중량%, 1 내지 80 중량%, 1 내지 90 중량%, 1 내지 99 중량%, 10 내지 20 중량%, 10 내지 30 중량%, 10 내지 40 중량%, 10 내지 50 중량%, 10 내지 60 중량%, 10 내지 70 중량%, 10 내지 80 중량%, 10 내지 90 중량%, 10 내지 99 중량%의 피부과적으로 유효한 식 (I)의 화합물(JR101s)을 포함/함유할 수 있다.

[0054]

다른 적절한 범위는 또한 하기일 수 있다:

[0055]

0.001 내지 0.01 중량%, 0.001 내지 0.02 중량%, 0.001 내지 0.03 중량%, 0.001 내지 0.04 중량%, 0.001 내지 0.05 중량%, 0.001 내지 0.06 중량%, 0.001 내지 0.07 중량%, 0.001 내지 0.08 중량%, 0.001 내지 0.09 중량%, 0.001 내지 0.1 중량%, 0.001 내지 0.2 중량%, 0.001 내지 0.3 중량%, 0.001 내지 0.4 중량%, 0.001 내지 0.5 중량%, 0.001 내지 0.6 중량%, 0.001 내지 0.7 중량%, 0.001 내지 0.8 중량%, 0.001 내지 0.9 중량%, 0.001 내지 1.0 중량%, 0.001 내지 2.0 중량%, 0.001 내지 5.0 중량%, 0.001 내지 10.0 중량%, 0.001 내지 20.0 중량%, 0.001 내지 50.0 중량%, 0.001 내지 100.0 중량%의 범위 내의 유효한 식 (I)의 화합물(JR101s)을 포함/함유할 수 있다.

지 1 중량%, 0.001 내지 2 중량%, 0.001 내지 3 중량%, 0.001 내지 4 중량%, 0.001 내지 5 중량%, 0.001 내지 6 중량%, 0.001 내지 7 중량%, 0.001 내지 8 중량%, 0.001 내지 9 중량%, 0.001 내지 10 중량%, 0.001 내지 11 중량%, 0.001 내지 12 중량%, 0.001 내지 13 중량%, 0.001 내지 13 중량%, 0.001 내지 14 중량%, 0.001 내지 15 중량%, 0.001 내지 16 중량%, 0.001 내지 17 중량%, 0.001 내지 18 중량%, 0.001 내지 19 중량%, 0.001 내지 20 중량%의 식 (I)의 유효 화합물.

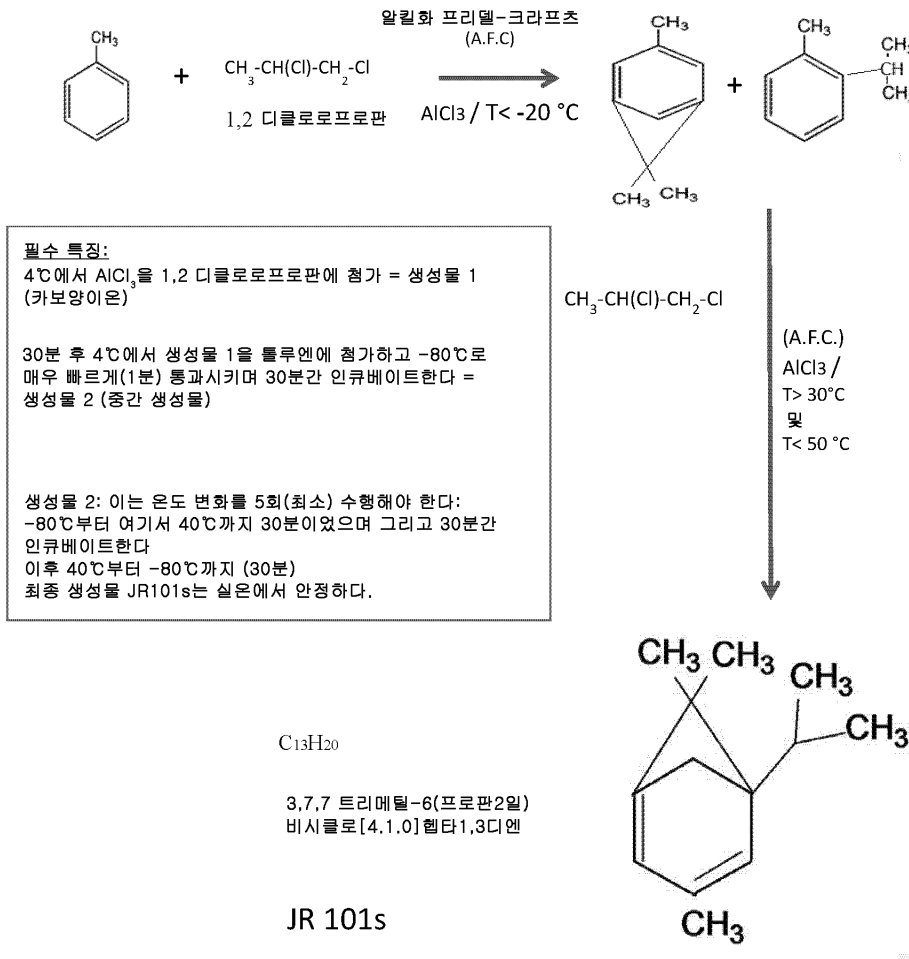
- [0056] 본 발명의 조성물은 0.001 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99.9 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%, 가장 바람직하게는 0.1 내지 20 중량%, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 15 중량%의 식 (I)의 유효 화합물을 포함/함유한다.
- [0057] 본 발명에서 언급된 임의 범위의 값들은 임의의 다른 언급된 범위와 조합되어 새로운 범위를 형성할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 조성물의 허용 가능한 비히클은 팔미트산, 팔미톨레산, 에루스산, 에이코센산, 도코센산, 올레산 및 리놀레산으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0059] 본 발명의 조성물은 노화 방지 성분들의 적어도 이하의 범주: DNA 복구, 세포 복구, 주름 방지, 홍조 방지, 색소 침착 방지, UV 손상 방지, 항산화, 보호막 회복(barrier repair), 에몰리언트/보습제 특성, 콜라겐 생성 촉진(pro-collagen), 비정상적인 피부 병변 방지 및 UV 손상 역행을 활성형으로 포함하도록 규정된 인간 피부에의 적용을 위한 국소 노화 방지 컴파운드이다.
- [0060] 본 발명의 조성물은 하기를 포함한다:
- [0061] - 생성물 A: 식 (I)의 화합물: 0.1 내지 99.9 중량%
- [0062] - 허용 가능한 비히클 (베이스 오일 = 예를 들면, 호호바 오일 또는 올리브 오일): 0 내지 99.9 중량%
- [0063] - 물: 0 내지 99.9 중량%
- [0064] - 유화제 (tefose® 2000): 0 내지 50 중량%
- [0065] - 프로필렌 글리콜: 0 내지 99.9 중량%.
- [0066] 본 발명의 바람직한 조성물은 하기를 포함한다:
- [0067] - 생성물 A: 식 (I)의 화합물 (100배 희석됨): 13 중량%
- [0068] - 허용 가능한 비히클 (베이스 오일 = 예를 들면, 호호바 오일 또는 올리브 오일): 7 중량%
- [0069] - 물: 57 중량%
- [0070] - 유화제 (tefose® 2000): 3 중량%
- [0071] - 프로필렌 글리콜: 20 중량%.
- [0072] 본 발명의 조성물은 피부에서 콜라겐 및 엘라스틴의 수준을 올리기 위해 사용될 수 있다.
- [0073] 본 발명의 미용 조성물은 모발 성장을 위해 미용학적으로 사용될 수 있다.
- [0074] 본 발명의 치료 조성물은 피부 회춘 및 피부 회복을 위해 사용될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 조성물은 손발톱 회춘 및 회복을 위해 미용적으로/치료적으로 사용될 수 있다.
- [0076] 본 발명의 조성물은 손발톱 곰팡이에 의해 행해진 손발톱 손상을 회복할 수 있고 또한 곰팡이의 박멸에 의해 손발톱을 치료학적으로 치료할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 조성물은 미용적 및/또는 치료적 용도를 위해 사용되는 크림으로서 사용될 수 있다.
- [0078] 본 발명은 식 (I)의 화합물을 함유하는 치료용/미용 크림에 관한 것이다.
- [0079] 본 발명의 조성물의 적용은 미용적 적용/용도로서 뿐만 아니라(모발 및 손발톱 성장) 미용적 용도와 불가분의 관계에 있는 예방적 효과로 인해 치료적 측면을 수반하는 인체의 치료제로서 검토될 수 있다 (피부 및 손발톱 회춘 및 피부 및 손발톱 회복은 곰팡이에 의한 손상 회복을 포함함).
- [0080] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는 인간 또는 동물 환자에서 열 및 화학 화상 또는 데임과 같은 피부 손상 질환을 치료학적으로 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다:

[0081] 이를 필요로 하는 환자에게 0.1 내지 99.9 중량%의 식 (I)의 화합물, 0 내지 99.9 중량%의 베이스 오일(예를 들면, 호호바 오일 또는 올리브 오일), 0 내지 99.9 중량%의 물, 0 내지 50 중량%의 tefose® 2000(유화제), 0 내지 99.9 중량%의 프로필렌 글리콜을 포함하는 조성물을 투여하는 단계.

[0082] **청구항 1의 화합물의 합성:**

[0083] 당업자는 하기 정보에 기초하여 본 발명의 화합물의 제조 방법을 이해할 것이다.

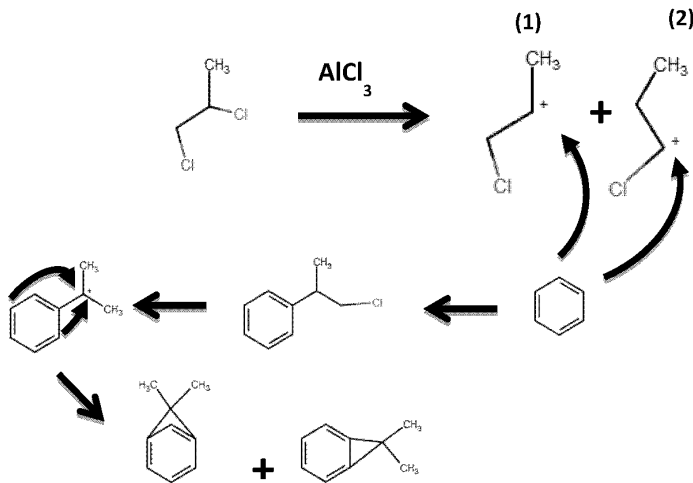
[0084] 하기의 실험적 제조예는 예시적이며 본 발명이 범위를 제약하지 않는다.



[0085]

[0086] 고도로 변형된 화합물이 비가역적으로 그리고 단지 하나의 유효한 방향으로 반응하는 충분히 고에너지의 전구체를 사용하여 형성될 수 있으며, 후속 반응이 일어나지 않는다면 이의 단리는 성공적일 수 있을 것으로 확신한다.

[0087] 프리델-크라프트 알킬화 동안 일어나는 화학 반응의 가능한 반응 메카니즘은 하기 식으로서 도식화될 수 있다.



[0088]

[0089] 1,2-디클로로알칸과 벤젠 모이어티의 반응은 2개의 카보양이온 (1) 및 (2)를 생성하고, 가장 안정한 것은 (1)이며, 이에 얻어진 주된 1-클로로페닐알칸은 식 2에 도시된 것이다.

[0090] 사용되는 반응 조건, 특히 본 발명의 화합물의 합성에서 언급된 반응 온도 및 시간의 몇 번의 (적어도 5번) 변화의 사이클(합성의 필수 특징부 참조)이 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물의 형성을 허락하는 것으로 보인다.

[0091] 이렇게 얻어진 화합물은 소수성 유기 용매, 예컨대: 헥산 및 톨루엔에서 화합물을 희석시킴으로써 질량 분광 분석법에 의해 특징규명되었으며, 용매들은 또한 질량 분광 분석에서 표준물질로서 사용된다. 예를 들면, 도 20은 톨루엔에 대해 얻어진 크로마토그램을 도시하며, 화살표는 컬럼으로부터 톨루엔의 용출에 상응하고 다른 피크들은 오염 물질에 상응하며 도 21은 톨루엔의 질량 스펙트럼을 도시한다.

[0092] 도 22 내지 25는 본 발명에 따른 화합물의 크로마토그램 및 질량 스펙트럼을 도시한다.

[0093] 화합물은 반응물의 소비에 따라 정량화되었고 시험된 각 화합물의 면적 및 높이에 따른 결과가 표 1에 제시되며, 여기서 인덱스 3(3)은 1,2-디클로로프로판에 상응하고, 인덱스 5(5)는 톨루엔에 상응하며, 인덱스 6(6) 및 인덱스 7(7)은 반응의 생성물에 상응한다.

[0094] **질량 분광 분석 스펙트럼:**

[0095] 본 발명의 화합물(즉, 식 (I)의 JR101s 화합물)의 화학적 특징규명을 실시하기 위해, 소수성 유기 용매 예컨대: 헥산 및 톨루엔을 사용하여 질량 분광 분석이 행해졌다. 또한 용매는 질량 분광 분석 연구에서 표준물질로서 사용되었다.

[0096] **샘플 제조:** 본 발명의 화합물(JR101s)은 소수성 용매에 희석되었으며 도 20에 도시된 바와 같이, 톨루엔 화합물에 대해 크로마토그램 및 스펙트럼이 얻어졌다.

[0097] 톨루엔은 질량 분광 분석으로 특징규명되었으며 결과가 도 21에 도시된다.

[0098] 도 22에서는 JR101s 합성에 수반되는 생성물 반응의 특징규명이 도시된다.

[0099] 이에, 벤젠(약 99% 순도)을 사용하여 JR101s 생성이 이루어졌고 JR101s의 생성에서 반응물 및 생성물의 스펙트럼이 도 23에 도시되어 있다.

[0100] "반응의 생성물"은 반응물 소비와 함께 정량화되었고 표 1은 시험된 각 화합물의 면적 및 높이에 따른 결과를 도시한다.

| 인덱스    | 시간     | 면적        | 높이       | 결과    | 유닛 |
|--------|--------|-----------|----------|-------|----|
| 1(1)   | 1.172  | 28908582  | 12374897 | 14.87 | %  |
| 2(2)   | 1.229  | 7730397   | 5990304  | 3.977 | %  |
| 3(3)   | 1.418  | 34813348  | 31586832 | 17.91 | %  |
| 4(4)   | 1.525  | 58807     | 42741    | 0.030 | %  |
| 5(5)   | 1.650  | 122470144 | 80262648 | 63.01 | %  |
| 6(6)   | 1.767  | 131652    | 124777   | 0.068 | %  |
| 7(7)   | 1.825  | 139490    | 108874   | 0.072 | %  |
| 8(8)   | 1.955  | 49797     | 42902    | 0.026 | %  |
| 9(9)   | 2.691  | 15868     | 14469    | 0.008 | %  |
| 10(10) | 20.075 | 11985     | 5212     | 0.006 | %  |
| 11(11) | 20.371 | 10883     | 3151     | 0.006 | %  |
| 12(12) | 20.460 | 12298     | 4057     | 0.006 | %  |

[0101]

[0102] 표 1: JR101s 생성 %에 관한 설명.

[0103] 인덱스 3(3)은 1,2-디클로로프로판에 상응한다.

[0104] 인덱스 5(5)는 톨루엔에 상응한다.

[0105] 인덱스 6(6) 및 인덱스 7(7)은 반응의 생성물에 상응한다.

[0106] 유닛(마지막 컬럼)은 각 반응물 및 생성물의 분자량의 %에 상응한다.

[0107] 본 출원인은 질량 크로마토그래피에 의해 JR101s의 형성을 확인했다 (도 24 및 25 참조).

[0108] 이에, 본 발명에 따른 화합물이 동정되었고 정량화될 수 있었다.

[0109] 본 발명에 따른 화합물의 안정성은 계산에 의해 확인되었다.

[0110] 화합물 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 가장 안정한 이성체의 에너지의 계산은 문헌[Stephen L. Mayo et al in "DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation." *J. Phys Chem.* 1990, 94, 8897-8909]에 개시된 바와 같은 드레이딩(DREIDING) 방법을 사용하여 수행되었다.

[0111] 경험적 힘장(empirical force field) 계산이 보다 큰 분자의 모든 형태(conformational) 이성체의 통합(total) 최적화를 허용하는 유일한 전산 방법이다. 이는 또한 일반적으로 신뢰가능한 기하학적 배열 및 에너지를 제공하며 여기서 실험을 이용한 비교가 이루어질 수 있다. 나아가, 이러한 계산은 또한 시스템의 즉각적인 검사가 현재 미지이거나, 입수 불가능하거나, 쉽게 얻을 수 없거나, 또는 실험적으로 불가능하도록 한다. 경험적 힘장 계산은 바닥 상태를 지칭하며 단지 열역학적 안정성을 반영한다.

[0112] 계산된 올레핀 변형, OS 값에 따르면, [4]의 표 II의 비사이클[1.1.1]펜트-1-엔(2)이 관찰가능한 것으로 예측되지만 (10)은 그렇지 않다. Wiseman 규칙 "트랜스 알켄-함유 고리가 7원 또는 6원 고리인 경우, 브리지헤드 올레핀이 실온에서 관찰가능하지 않을 것으로 예측된다"와 관련해서, (2)는 이러한 규칙을 위반했다. "이러한 규칙이 다른 타입의 변형된 올레핀에도 적용가능한가?"라는 의문을 제기한다면, 불행히도, 항상 그런 것은 아니다 [4].

[0113] 본 발명에서 (10)은 화합물 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 동족체일 것이지만, 유사하지는 않으며 따라서 이는 동일한 규칙을 전적으로 따를 수 없다. 이러한 주장을 뒷받침하기 위해, 본 출원인은 웹사이트 chemicalize.org에서 화합물 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 분석을 실시했다.

[0114] 이 사이트는 이하에 수록한 바와 같이 우리에게 화합물 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 성질을 제공한다.

[0115] 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 성질은 웹사이트 chemicalize.org (<http://www.chemicalize.org/structure/#!mol=C1C%28C%3DC%28C2%29C%29%28C%28C%29C%29C%28C1%3D2%29%28C%29C&source=calculate>)에 의해 제공되는 모델링 툴을 사용하여 연구되었으며, 이는 이의 안정성 에너지(187.59 kcal/mil)를 제공하고 또한 분자의 기하학적 상을 제공한다 (도 11 참조). 이러한 모델링에 따르면 또한 분자

가 이중 결합에서의 변형으로 인해 브리지헤드 분자에서 일반적으로 관찰되는 전자의 비대칭 분포를 가지지 않는데, 그 이유는 올레핀이 더욱 변형되어짐에 따라 브리지헤드 탄소가 전자 결핍이 더 심해지게 될 것임이 예상될 수 있기 때문이며, 반면에 외향 고리 탄소는 전자 밀도를 획득하여, 결합에 극성을 갖도록 함을 알 수 있다. 문헌[S. Bartlett et al. in "Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides". *Chemistry*. 2005 Oct 21;11(21):6277-85] 및 문헌[Li C et al. in "Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers". *J Phys Chem B*. 2006 Apr 6;110(13):6864-70] 및 문헌[Curcio, N.M. et al. in "Injectable fillers: An American perspective". *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279(2009)]에 개시된 바와 같이 화합물의 표면 장력은 저분자량의 분자와 연관된 엔트로피 변화의 감소와 관련된 알킬기에 의해 감소됨을 주목해야 한다.

[0116] 저분자량으로 알킬화된 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔(JR101s) 노르말 알칸의 표면 장력(감마)은 감마 = (부분적 차동 U/부분적 차동 시그마) n,V,S의 정의에 기초하여 개발된 새로이 제안된 분자 역학(MD) 시뮬레이션 전략을 이용하여 계산되었다.

[0117] 또한, 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔 (JR101s) 입체 효과는 배위 안정성에 있어 큰 차이를 야기하고 있다. 시클로hex산을 향한 알킬기의 배향은 안정한 3D 입체구조를 얻도록 해준다.

[0118] 본 발명에 따른 화합물의 안정성을, 단독으로 또는 국소 제제에 혼입시켜, 고성능 가스 크로마토그래피(HPGC)를 사용하여 본 발명의 식 (I)의 화합물의 합성 식에서 언급된 변화, 온도 및 시간 조건하에 평가하였으며(도 11), 결과는 화합물이 실온에서 시간이 지남에 따라 안정함을 보여준다.

[0119] 결론적으로, 화합물 3,6,6-트리메틸-5-(프로판-2-일)비시클로[3.1.1]헵타-1,3-디엔의 가장 안정한 이성체의 드레이딩 에너지를 계산했을 때, 이는 본 발명의 화합물이 실온에서 안정하게 유지되는 것을 입증한다. 따라서, 본 발명의 식 (I)의 화합물, 조성물 및 크림은 실온에서 안정하다.

[0120] **실시예:**

[0121] **실시예 1:**

[0122] 본 발명에 따른 미용 조성물의 효능을 썬퍼비붐(Sempervivum)이라는 의료 미용 회사에 의해 임상 시험에 의해 평가하였다.

[0123] 24명의 지원자(22명의 여성 및 2명의 남성)가 본 연구에 참여했다. 참여자는 평균 59세였다(평균 (M) = 59세, 표준편차 (SD) = 12년). 명확성을 위해, (M)은 평균을 나타내고(모든 나이를 더하고 이를 참여자의 수로 나누는 것임) (SD)는 표준편차를 나타낸다(변화의 제곱근). 이는 스코어/나이가 주어지는 경우 과학논문에서 항상 언급된다. 이 경우, 참여자들의 연령은 59세이며 평균 편차가 12세이다.

[0124] 참여자들은 미용 수술 이력이 없었고 정상적인 식사 및 수면 패턴을 갖는 것으로 진술했다.

[0125] 피부 엘라스틴 및 피부 콜라겐 수준을 과학적으로 평가하기 위해, DermaLab Combo가 사용되었다 (Cortex Technology, Denmark 2010). DermaLab Combo는 피부의 모든 측정 파라미터에 대해 높은 정밀도와 재현성을 제공하며, 이에 시간에 따른 비교에 이상적이다. 빌트인 클라이언트 데이터베이스는 이전 기록들을 불러와 새로운 측정치와의 비교를 용이하게 한다. DermaLab combo는 피부의 탄성과 콜라겐 섬유를 측정하기 위한 별도의 프로브를 가진다. 나아가, 이는 전세계의 유사 제품 라인에 비할 데 없는 정확한 콜라겐 측정을 가능하게 하는 유일한 초음파 디바이스이다.

[0126] DermaLab®의 콜라겐 프로브는 피부 적용을 위한 전용 고해상 초음파 스캐너이다. 이는 진피의 단면 이미지를 제공하며 (도 1 참조), 이는 광노화로 인한 콜라겐 섬유 매트릭스의 변화를 명확히 보여주며 이는 어떻게 이러한 프로세스가 천연 콜라겐의 생성을 자극함으로써 역행될 수 있는지를 입증할 수 있다. 콜라겐 프로브를 피부에 투여하면, 피부의 초음파 사진이 촬영되고 이 사진에서의 광 반사에 기초하여 피부의 해당 부분에서의 콜라겐의 총량의 추정치가 강도 스코어(점수)로서 제공된다. 음향 펄스가 피부 내로 보내지면, 초음파 피부 이미징은 피부로부터의 음향 반응을 측정하는 것에 기초한다. 음향 펄스의 에너지는 매우 낮고 어떠한 형태로든 피부에 영향을 미치지 않는다. 전달된 음향 펄스가 피부의 구조에서 다양한 경계들과 충돌하면, 전달된 펄스의 일부는 반사될 것이고 시그널은 역으로 이동하여 초음파 프로브에 의해 채집될 것이다. 피부의 동일 위치에서 DermaLab®을 이용한 콜라겐 스코어 측정의 정밀도는 5% 이내이다. 단면 이미지는 이들 되돌려진 시그널의 강

도(진폭) 분석을 나타낸다. 수신된 시그널의 강도는 컬러 스케일로 해석되며, 여기서 짙은 컬러는 낮은 반사를 갖는 피부의 영역을 나타내고(즉, 피부의 구조들 간의 밀도에 있어 변화가 없거나 작은 변화) 밝은 컬러는 강한 반사를 갖는 영역을 나타낸다(즉, 구조들 간의 밀도에 있어 유의한 변화). 전형적으로 표피는 고 강도를 제공하며 (백색/노란색) 진피는 다수 컬러의 혼합을 제공한다. 콜라겐 스코어는 진피의 내부에서 (또는 대안으로 적색-그리드 좌측/우측 커서에 의해 확정된 "레드-그리드" 영역 내에서) 수신된 초음파 시그널로부터의 평균 강도(=정류된 진폭)로서 계산된다. 이러한 측정은 콜라겐 수준에 대한 초음파 피부 이미징에 관한 방대한 연구 라인에 기초한다(De Rigal et al., 1989 Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93, 621-625). DermaLab® 측정치에 대한 강도는 0 - 255의 범위를 가지며, 여기서 150을 넘는 수준은 실제로 달성될 수 없는데 그 이유는 진피가 그러한 강한 반응을 결코 제공할 수 없기 때문이다 (이는 모두-밝은 이미징일 것이다). 따라서 콜라겐 스코어는 1.5로 나눠지고 100에서 곱하여 잘린다. 전형적인 스코어는 5 내지 65 포인트 범위이다. 미용 제품의 결과로서 10 포인트의 강도 스코어에 있어 증가는 상당한 치료 효과로서 간주된다.

[0127] DermaLab®의 엘라스틴 프로브는 석션컵(suction cup) 탄성 프로브이다. 비편파적인 판독치를 보장하기 위해, DermaLab®은 경량의 프로브를 특징으로 하며, 이중 접촉식 스티커를 사용하여 피부에 부착되는 경우, 이동 인공물이 프로브를 잡는 것을 배제시킨다. 유닛은 측정 부위 및 실제 피부 조건에 따라 기류 조절을 허용한다. 적소에(in place) 프로브가 있으면, 음압이 피부를 향상시킬 것이고, 피부를 소정 거리로 리프팅하는데 필요한 차동적 음압이 영률(E) 계산을 위한 입력치로 사용된다. 2개의 추가적인 파라미터가 피부 탄성을 기술하기 위해 제공된다: 수축 시간 (R) 및 점탄성 (VE), 파라미터는 상승 및 수축 상 둘다를 하나의 넘버로 병합한다. (VE)-스코어와 (E)-스코어 둘다 피부의 탄성에 대한 기능적 파라미터이다.

[0128] 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 국소 조성물을 하기 프로토콜에 따라 준비했다. 40 mL의 JR101s를 4 리터의 오일(호호바 또는 올리브 오일)에 첨가하여 "생성물 A"를 얻었다. 생성물 A는 JR101s의 1/100 희석물이며 2-3주 동안 침연(maceration) 하에 둔다 (선택적임). (상기 믹스의 매일 5분간 교반). 침연 후 생성물 A는 2개 상(오일 + 수성)을 포함하며, 오일 상을 회수했다. 분석 후, 합성된 총 JR101s의 90%가 오일 상에 존재하는 것으로 나타났다.

[0129] 국소 조성물의 조성이 표 2에 제공된다.

[0130] 참여자들은 미용 제품을 어떻게 도포하는지에 대해 설명을 들었다. 각 참여자는 하루 2회 제품을 도포하며 연구 기간 동안 중성 로션 이외의 어떠한 다른 미용 제품도 사용하지 않는다. 각 참여자의 얼굴, 하나의 정면 사진 및 2개의 측면 사진(좌측 및 우측)을 촬영했다. 이후 DermaLab® Combo에 의해 콜라겐 및 엘라스틴 수준을 측정했다. 참여자들은 미용 조성물 한 병(50 ml)을 제공받았으며, 공급은 일 개월의 기간으로 충분하다. 각 개월 후 참여자는 또 다른 세트의 안면 사진과 엘라스틴 및 콜라겐 수준의 측정을 위해 복귀되어 추가 크림을 제공받아야 했다.

[0131] 측정은 항상 콜라겐 수준 검사를 위한 초음파 프로브를 사용하여 착수되었다. 콜라겐 수준은 피부 상의 3개의 상이한 위치에서, 하나는 이마에서, 하나는 볼에서, 그리고 하나는 턱에서 검사되었다. 프로브를 피부의 특정 부위에 놓고 초음파 사진을 촬영했다. 얻어진 피부 사진뿐만 아니라 콜라겐 농도 스코어를 기계에 저장했다. 이후, 엘라스틴 수준을, 탄성 프로브를 사용하여, 피부의 두 위치에서, 즉 볼과 턱에서 측정했다. 석션컵을 피부에 부착하고 DermaLab®의 펌핑 메카니즘에 의해 팽창시켰다. 다양한 탄성 스코어를 기계에 저장했다. 이들 측정치를 데이터 분석을 위해 사용했다.

[0132] **실시예 2:**

[0133] 분석상의 이유로 인해 참여자들을 4개의 상이한 연령군으로 나눴다. 제1 군에서 참여자들은 55세 미만이었으며; 제2 군에서 참여자들은 55 내지 64세에 속하는 연령을 가졌다. 제3 군에서 참여자들은 65 내지 74세였으며 제4 군에서 참여자들은 75세를 초과했다.

[0134] 콜라겐 수준을 평가하기 위해, 종속 변수로서 콜라겐 스코어를 이용한 분산(ANOVA)의 측정치 분석을 반복한 3군데의 피부 위치(측정 영역: 정면, 볼, 턱)에서 5회의 측정을 실시했다(측정 시점: 시초(start), 1개월, 2개월, 3개월, 4개월). 중요하게도, F-시험에서 시간의 유의한 주효과(main effect)가 있었다,  $F(4,92) = 8.91, p < 0.001$ . 더 구체적으로, 유의한 선형 경향성이 존재했다,  $F(1,23) = 55.91, p < 0.001$ . 실제로 통계적 분석에서는 특이적 시험이 수행되어야 하는데, F-시험이 일반적으로 주효과를 분석하는데 사용된다. 이는 일 특정 군에서 평균 스코어(본건의 경우 맨 처음의 스코어)를 분석하고 이것이 다른 군과 어떻게 다른지를 분석한다. 몇

몇 군에 대해 이를 행함으로써 (이 경우 1개월째, 2개월째, 등의 맨 처음의 스코어) 특정 값을 되돌리는 F-시험을 사용한다.

[0135] 값이 0이면 효과가 없다. 값 4와 92는 시험 자체의 가변성 정도를 나타낸다. p-값은 일종의 확률 스코어임을 아는 것이 중요하다. F-시험을 이용하여 행한 것은 개선이 없다면 이들 스코어를 얻기 위한 확률이 얼마나 큰지를 보여주는 것이다. p-값 0.05는 측정 1의 시점과 측정 2의 시점 간의 참여자의 스코어가 상이할 가능성이 96%임을 의미한다.

[0136] p-값이 0.05보다 작을 경우 효과가 상당한 것으로 일반적으로 받아들여진다.  $p < 0.001$ 은 후속 측정치(이전 측정치보다 나중의 측정치)에서 스코어가 더 높을 가능성이 99.9%임을 의미한다. 이들 모두 명확히 본 발명의 경우에 해당한다.

[0137] 참여자들의 콜라겐 스코어는 시험 초기에서(평균 탄성 스코어 (Mes) = 28.1, 표준편차 (SD) = 1.6)보다 크림 도포의 4개월 후에 상당히 더 높았다(평균 탄성 스코어 (Mes) = 41.9, 표준편차 (SD) = 3.6). 명확성을 위해, (Mes)는 평균 콜라겐 농도 스코어이고 (SD)는 이의 평균 편차이다. 검사한 모든 영역에 대해 평균한 평균 콜라겐 스코어는 크림 사용의 1개월후 4 포인트, 2개월후 8 포인트, 3개월후 14 포인트 및 4개월후 15 포인트 증가했다.

[0138] 측정 영역의 주효과는 또한 유의성에 도달했다,  $F(2,46) = 18.95, p < 0.001$ . 콜라겐 스코어는 정면 또는 볼에서 (정면: 평균 탄성 스코어 (Mes) = 29.6, 표준편차 (SD) = 1.3; 볼: 평균 탄성 스코어 (Mes) = 33.9, 표준편차 (SD) = 1.8)보다 턱 영역(평균 탄성 스코어 (Mes) = 45.3, 표준편차 (SD) = 2.8)에서 더 높았다. 그러나 시간 x 위치의 상호작용 효과는 중요하지 않았으며,  $F(8,184) = 0.97, p = 0.46$ , 이는 크림이 얼굴의 모든 영역에 동일한 방향으로 효과를 가졌다는 증거를 제공한다. 상이한 영역들에 대한 평균 스코어는 표 2에서 확인할 수 있다.

[0139] **표 2:**

[0140] 표 2에서는, 다양한 측정 영역에 대해 연구의 맨처음과 1, 2, 3 및 4개월 후의 평균 콜라겐 스코어(및 표준편차)가 제공된다.

[0141] "Mes"는 "평균 탄성 스코어"를 나타낸다.

[0142] "SD"는 "표준편차"를 나타낸다.

|    | 시초  |    | 1개월 |    | 2개월 |    | 3개월 |    | 4개월 |    | 차이  |    |
|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
|    | Mes | SD | Mes | SD | Mes | SD | Mes | SD | Mes | SD | Mes | SD |
| 정면 | 23  | 2  | 28  | 4  | 29  | 3  | 32  | 3  | 36  | 4  | 13* | 3  |
| 볼  | 27  | 2  | 29  | 2  | 35  | 4  | 37  | 3  | 42  | 5  | 15* | 3  |
| 턱  | 35  | 2  | 39  | 4  | 43  | 4  | 59  | 3  | 59  | 6  | 15* | 4  |

\*  $p < 0.05$ 로 유의함

[0143] 추후 ANOVA를 실시했으며 여기서 본 출원인은 피험체간(between-subjects) 인자로서 연령군 변수를 포함했다. 시간의 효과는 상당한 것으로 나타났다,  $F(4,80) = 6.71, p < 0.001$ . 그러나, 연령군의 주효과는 없었다,  $F(3,20) = 0.19, p = 0.90$ . 참여자들은 자신들의 나이에 따른 상당히 더 낮은 콜라겐 스코어를 가지지는 않았다. 이는 낮은 수의 참여자 및 샘플들에서의 이질성에 기인하는 것 같다. 시간 x 연령군의 상호작용 효과는 없었고 (도 3 참조), 어떠한 다른 유의한 상호작용 효과도 없었다,  $F_s < 1, p_s > 0.50$ . 그러나 시간 효과는 4개의 연령군 모두에서 상당했으며, 이는, 비록 스코어에 있어 약간의 차이가 존재했지만, 모든 샘플에 대해 치료가 효율적이었음을 보여준다.

[0145] 피부 탄성을 평가하기 위해, 2개 피부 영역(측정 영역: 턱, 볼)에서 5회 측정을 실시했으며(시점: 시초, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월) 탄성 스코어에 대한 분산(ANOVA)의 반복된 측정 분석으로 2회 반복했다(스코어: E, VE). 중요하게도, 시간의 상당한 주효과가 있었다,  $F(4,96) = 8.02, p < 0.001$ . 역시, 상당한 선형 경향성이 관찰되었다,  $F(1,24) = 27.87, p < 0.001$ . 탄성 스코어는 시험 착수 시점(평균 탄성 스코어 (Mes) = 2.75, 표준편차 SD = 0.3)보다 국소 조제물(크림)의 도포의 4개월 후(평균 탄성 스코어 (Mes) = 3.55, 표준편차 SD = 0.3)에 상당히 더 높았다. 검사한 영역 둘다에 대해 평균한 평균 탄성 스코어는 국소 조제물(크림) 사용의 1개월 후에 0.3 포인트, 2개월 후에 0.7 포인트, 3개월 후에 0.7 포인트 및 4개월 후에 0.8 포인트 증가했다.

[0146] 또한 스코어의 상당한 주효과가 존재했으며, VE-스코어는 E-스코어보다 더 낮다. 그러나, 위치의 주효과는 없었다. 보다 중요하게는, 시간 x 위치의 상호작용 효과가 상당하지 않았고 3-방향 상호작용 효과도 없었다,  $p_s > 0.50$ . 다양한 영역들에 대한 평균 스코어가 표 3에서 확인할 수 있다.

[0147] **표 3.**

[0148] 표 3에서는, 다양한 측정 영역에 대해 연구의 맨처음과 1 및 2 개월 후의 평균 탄성 스코어 및 표준편차가 제공된다.

[0149] "Mes"는 "평균 탄성 스코어"를 나타낸다.

[0150] "SD"는 "표준편차"를 나타낸다.

[0151] (E)는 영률이다. (VE)는 점탄성이다.

|           | 시초  |     | 1개월 |     | 2개월 |     | 3개월 |     | 4개월 |     | 차이          |            |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|------------|
|           | Mes | SD  | Mes | SD  | Mes | SD  | Mes | SD  | Mes | SD  | Mes         | SD         |
| VE-<br>불  | 0.8 | 0.2 | 1.2 | 0.4 | 1.3 | 0.1 | 1.2 | 0.3 | 1.3 | 0.4 | <b>0.5</b>  | <b>0.3</b> |
| E -<br>불  | 4.4 | 1.1 | 4.6 | 1.0 | 5.2 | 1.0 | 5.1 | 0.6 | 5.5 | 0.9 | <b>1.1*</b> | <b>1.0</b> |
| VE -<br>턱 | 0.7 | 0.1 | 0.8 | 0.2 | 1.1 | 0.3 | 1.1 | 0.1 | 1.1 | 0.3 | <b>0.4</b>  | <b>0.2</b> |
| E -<br>턱  | 5.1 | 0.9 | 5.4 | 1.0 | 6.1 | 1.3 | 6.1 | 1.0 | 6.3 | 1.2 | <b>1.2*</b> | <b>1.1</b> |

\*  $p < 0.05$ 로 유의함

[0152]

[0153] 콜라겐 스코어의 분석에 따라, ANOVA를 실시했으며 여기서 본 출원인은 피험체-내(within-subjects) 인자로서 연령군 변수를 사용했다. 시간의 효과는 역시 상당했다,  $F(4,84) = 8.56$ ,  $p < 0.001$ . 연령군의 주효과는 없었다,  $F(3,21) = 1.78$ ,  $p = 0.18$ . 참여자들은 자신들의 나이에 따라 상당히 더 낮은 엘라스틴 스코어를 가지지는 않았다. 이는 낮은 수의 참여자 및 샘플들에서의 이질성에 기인하는 것 같다. 중요하게도, 시간 x 연령군의 상호작용 효과는 없었다,  $F(12,84) = 0.87$ ,  $p = 0.58$ . 개입(intervention)은 참여자들의 나이와 관련된 차등적 효과는 없었다.

[0154] 피부 콜라겐의 사진이 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 데이터와 마찬가지로, 치료 후 이미지는 상당히 증가된 강도를 보여준다. 더 많은 상호연결된 콜라겐 섬유가 피부의 진피에 존재하는 것으로 보인다. 또한, 콜라겐을 나타내는 점들은 표피층에 더 많이 연결되고 보다 가까이 있는 것으로 보인다.

[0155] 얼굴 주름에 있어 감소가 예상되지만 참여자들의 얼굴 사진을 이용하여 정밀하게 평가될 수는 없었다. 더 많은 연구가 실시되어야 한다.

[0156] 모발 상실 및 씨닝(thinning) 모발을 겪고 있는 85세 참여자에 대해 모발 성장을 또한 평가하였다. 대상자는 국소 조제물(크림)을 두피의 베이스에 이마에 6개월간 도포했다. 후속 분석은 벌써 3개월 후에 건강하고 굵은 모발의 복귀를 보여주었다.

[0157] 모발 씨닝에 의해 야기된 DHT를 가진 남성은 본 발명의 조성물(JR101)의 스프레이를 2개월간 두피의 뒤쪽의 씨닝 영역에 적용했다. 모발은 2개월 후에 보다 굵고 더 풍성하게 자라기 시작했다.

[0158] 양손에 화상을 입은 실험실 전문가에 대해 피부 화상을 평가했다. 한손에 대해서는 본 발명의 조성물(JR101)로 1개월간 치료했지만 나머지 손에 대해서는 그러한 치료를 하지 않았다. 1개월 후에 JR101로 치료된 손은 새로운 매끈한 피부를 나타내었다. 나머지 미치료된 손은 대신에 굳은살이 생겼다.

[0159] **검토**

[0160] 4-개월 연구에서 피부의 콜라겐 및 엘라스틴 수준을, 국소 조성물(크림) 내 본 발명의 화합물(JR 101)의 이들 수준에 대한 효과성과 함께 조사했다. 결과는 국소 조성물이 얼굴의 다수의 다양한 위치에 대해 피부의 콜라겐 및 엘라스틴 수준을 자극하는데 매우 효과적임을 시사한다. 피부에 대한 효과는 적어도 초기 2개월에 걸쳐 지속되는 것으로 보이며 상이한 연령군 모두에 대해 관찰되는 것으로 보인다. 2개월후 콜라겐 수준에 대한 효과는 대략 8 강도 포인트이며, 이는 기준선과 비교해서 콜라겐에 있어 30% 상승이다. 4개월후 이러한 증가는 15 포

인트에 이르거나 또는 기준선에 비해 콜라겐에 있어 55% 증가였다. 2개월후 엘라스틴 수준에 대한 효과는 대략 0.7 탄성 포인트이며, 기준선에 비해 엘라스틴에 있어 25% 증가이다. 4개월 후, 엘라스틴 수준은 기준선에 비해 28% 상승되었다.

[0161] 국소 조성물의 주름 감소에 대한 효과는 엘라스틴과 콜라겐 수준에 있어 이러한 증가를 따른다. 이는 치료를 개시한 직후 시작되어야 하지만, 피부에서 콜라겐 섬유가 만들어짐에 따라, 이들 섬유가 연결되어 피부의 표면에 도달하는데 약간의 시간이 소요될 것이다. 피부에 대한 상당한 효과는 대략 3-4개월 후에 눈에 띈다.

[0162] **실시예 3:**

[0163] 20명의 지원자들(여성 8명)이 본 연구에 참여했다. 참여자들의 평균 연령은 54세였다 (SD = 11년). 참여자들은 모발 이식의 이력이 없었고 정상적인 식사와 수면 패턴을 가졌다.

[0164] 참여자들은 우선 자신들이 모발 재생 제품에 대한 정보를 얻었음을 숙지하고 제공된 동의서 폼에 서명했다. 이들은 이 제품 JR101s이 모발 성장을 증가시키도록 설계되었고, 이것이 천연 화합물을 기초로 하며 이 제품의 사용이 유해한 효과를 야기하지 않는다는 정보를 제공받았다. 참여자들은 제품의 사용 방법에 대한 명시적인 설명서를 제공받았고 자신들의 두피에 하루에 적어도 1회 이 제품을 도포하되 연구 기간 동안 어떠한 다른 모발 성장 또는 재생 제품을 사용하지 말 것을 요청받았다.

[0165] 모발 성장, 모발 굵기 및 컬러 재생을 측정하기 위해, 참여자들은 매달 이들의 추이를 스크리닝했다. 이 기간에 실제 모발 증가를 측정하고 카운트하기 위해 사진을 촬영했으며 제품 사용의 효과에 대해 검사함에 있어 설문지를 기재했다.

[0166] 설문지는 14개 문항으로 이루어졌고 Barber(1998)의 모발 성장 질문표에 기초했다. 참여자들은 각 문항에 대해 예 혹은 아니오로 답했다. 첫번째 두 문항은 하기와 같았다: '당신은 과거 1개월 동안 새로운 모발 성장을 감지했나요?' 및 '당신은 치료 개시 이후에 새로운 모발 성장을 감지했나요?'. 다음 두 문항은 모발 상실에 대해 동일한 질문을 행했다: '당신은 과거 1개월 동안/치료 개시 이후에 어떠한 새로운 모발 상실을 감지했나요?' 6번째 질문은 하기와 같았다: '당신은 치료 개시 이후에 이전보다 더 많은 모발 상실을 감지했나요?'. 다음, 참여자들은 하기 문항들에 답했다: '당신은 과거 1개월 동안/치료 개시 이후에 당신의 모발이 더 굵어졌음을 감지했나요?' 및 '당신은 과거 1개월 동안/치료 개시 이후에 당신의 모발이 더 건강해졌음을 감지했나요?'. 10번째 및 11번째 문항은 과거 1개월 동안/치료 개시 이후에 모발이 덜 약해졌음을 감지했는지 여부를 묻는 것이었다. 마지막으로, 문항들은 자신들의 모발이 더 짙은 컬러를 얻었는지 여부와 과거 1개월 동안/치료 개시 이후에 회색/백색이 덜해졌는지 여부를 묻는 것이었다.

[0167] 문항들은 다수의 이슈를 다루었으며 치료의 과거 1개월 동안 및 치료의 개시 이후 둘다에 대해 현저한 차이를 검사하는데 있었다. 우선, 결과는 모발 성장과 모발 상실에 대해 논의되었다. 모발의 건강상태 및 강도 및 두께를 다루는 소견들이 논의되었다. 마지막으로, 컬러 변화에 대한 근거가 논의되었다.

[0168] 모발 성장은 2개의 상이한 문항으로 검사되었다. 도 26에서는, 과거 1개월 동안 및 치료 개시 이후 둘다에서 모발 성장에 대해, 현저한 모발 성장에 대한 데이터가 제시된다. 치료 1개월 후, 참여자의 47%가 새로운 모발이 성장하고 있음을 감지했다. 치료 6개월 후, 참여자의 94%가 새로운 모발 성장을 감지했다.

[0169] 모발 상실을 조사하는 문항은 참여자들이 어떠한 새로운 모발이 빠져 떨어졌음을 감지했는지 여부와 모발 상실이 치료 개시 이후에 증가했는지 여부를 묻는 것이었다. 치료의 전 기간에 걸쳐, 참여자들의 14%가 일부 새로운 모발이 빠져 떨어졌음을 감지했다. 참여자들의 20%는 치료 도중 몇몇 시점에서 치료 이후에 모발 상실에 있어 증가를 감지했다고 기재했다. 추가 문항들은 참여자들이 이러한 모발 상실이 오래된, 약한 모발의 위치를 더 건강한 모발이 차지하기 때문인 것으로 지각했는지를 나타내었다.

[0170] 도 27은 과거 1개월 동안 새로운 모발 상실과 치료 개시 이후 더 많은 모발 상실을 조사하는 문항들에 대한 답을 보여준다. 이들 문항과 하기 문항들 중 어떠한 문항에 대해 두 명의 탈모 환자의 데이터는 채택되지 않았음에 주목하기 바란다.

[0171] 모발의 건강상태, 굵기 및 약함에 대한 질문들은 모든 참여자들에 대해 유사한 답변을 유도했는데, 이는 이들이 모발이 더 건강하고, 더 굵고 덜 약해진 것을 지각했음을 시사한다. 참여자들의 대략 85-92%는 치료 도중 건강한 모발에 있어 증가, 보다 굵은 모발 및 덜 약한 모발을 감지했다 (도 28).

[0172] 마지막 문항은 참여자들에게 자신들의 모발이 더 짙은 컬러(예를 들면, 백색/회색 모발이 덜함)를 얻었음을 감지했는지 여부를 묻는 것이었다. 이들 문항에 대한 답변 분석을 위해 본 출원인은 단지 치료 개시 이전에 백색

/회색 모발을 가진 참여자들의 데이터를 포함했다. 결과는 백색/회색 모발을 가진 모든 참여자들이 치료 과정 동안 컬러에 있어 상당한 증가를 감지했음을 나타낸다(도 29).

- [0173] 각 참여자에 대해 모발 성장 분석을 위해 하나의 특정 위치가 선택되었다. 전형적으로, 이는 대머리 지점 또는 씨닝 모발을 가진 지점이었다. 모발 성장은 디지털 분석 사진에 기초하여 특정 지점에서의 굵은/얇은 모발의 총량을 카운팅하고 추산함으로써 측정되었다.
- [0174] 첫번째 분석은 탈모 환자 데이터를 포함한 대머리 참여자들의 데이터에 대한 분석이었다. 평균하여, 데이터는 검사한 위치에서 모발을 갖지 않은 참여자들의 경우 가는 모발과 보다 굵은 모발 둘다 갑자기 성장하기 시작했다는 명백한 증거를 제공한다 (도 30).
- [0175] 부분 대머리 참여자들의 경우, 본 출원인은 총 모발에 있어 %증가를 조사했다. 이들 데이터는 모발 성장에 있어 주목할 만한 증가를 명확히 보여준다. 6개월 후, 길고 가는 그리고 굵은 모발 둘다에서 전체적으로 3 내지 4배 증가가 있었다 (도 31).
- [0176] 얇은 그리고 굵은 모발에 관한 데이터의 분석은 얇은 모발을 가진 참여자들이 굵은 모발의 양에 있어 상당한 증가를 얻었음을 명확히 보여준다 (도 32).
- [0177] 설문지의 결과에 따르면, 백색/회색 모발을 가진 참여자들로부터의 데이터는 참여자들의 모발이 더 짙은 컬러를 얻었음에 대한 증거를 명확히 보여준다 (도 33).
- [0178] 설문지 및 사진 분석을 통해 얻어진 데이터는 본 발명의 식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물이 모발 성장을 제한하는데 매우 효과적임을 명확히 입증해 준다. 데이터는 본 발명의 식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물의 두피에의 적용이, 심지어 검사된 위치에서 모발을 갖지 않은 참여자들과 전두 탈모(alopecia totalis)의 임상적 병태를 가진 참여자들에서 모발의 총량에 있어 상당한 증가를 유도함을 시사한다. 또한, 결과는 그러한 처방이 모발을 회복시킴에 있어 효력이 있고, 이에 본래의 모발 컬러뿐만 아니라 보다 굵고 보다 건강한 모발을 유도함을 시사한다. 전체적으로 이들 결과는 모발 및 세포의 재생이 모발 성장 사이클에 관련되고 있음을 시사한다.
- [0179] 그러나, 치료 효과에 있어 개인별 약간의 차이가 있음은 명백하다. 즉, 모든 참여자들이 모발 성장과 건강한 모발에 있어 동일한 증가를 보여주지는 않았다. 비록 이것이 다수의 상이한 인자의 결과일 수 있지만, 스트레스 인자 및 영양 인자도 관련될 수 있다.
- [0180] 결론적으로, 본 연구의 목적은 체제 HRF1에 기초한 로션의 적용이 모발 성장을 유의하게 변화시키는지 여부를 조사하는 것이었다. 6개월보다 긴 기간에 걸쳐 얻어진 결과를 분석하였다. 결과는 본 발명의 식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물이 모발 성장을 증가시킴에 있어 매우 효과적임을 시사한다.
- [0181] **실시예 4:**
- [0182] 약한 발톱과 장기간 발톱 곱팡이 문제를 가진 한 명의 여성에 대해, 1개월의 기간 동안 매일 2회 그녀의 발톱을 치료했다. 발톱은 보다 강해지고 보다 광택이 있게 되었으며 그녀의 발가락에 있는 곱팡이가 점진적으로 사라졌다. 1개월 후 발가락에서 곱팡이는 완전히 제거되었다.
- [0183] **실험 데이터:**
- [0184] **크림 제조 (미용 및 치료):**
- [0185] 파일럿 생성을 위한 활성 성분/생성물로서 JR101s을 갖는 크림을 하기 프로토콜에 따라 제조했다: 오일 조제물:
- [0186] 1/100 희석의 예: 40 mL (JR101s 순수하지 않음) + 및 4리터의 오일(예를 들면: 호호바 또는 올리브 오일) = 생성물 A
- [0187] 일 제조 방법은 JR101s와 베이스 오일을 교반하거나 격렬히 혼합하여 오일 생성물 A를 얻는 것이며 이는 국소 적용을 위한 일 타입의 베이스를 형성한다.
- [0188] 또 다른 대안적인 제조 방법은 화합물 JR101s를 베이스 오일로 침연시키는 것이다. 침연은 익히 알려진 공정이다. 바람직한 침연 방법은 화합물 JR101s를 베이스 오일과 함께 앞서 언급된 비로 첨가하고 실온에서 2-3주 동안 매일 5분간 교반하는 것이다. JR101s 화합물은 베이스 오일과 최적으로 혼합되고 정제될 것이다.
- [0189] 침연 공정 후 당업자는 생성물 A가 2개의 상(상부 상: 오일 상 + 하부 상: 수상)을 가지는 것을 인지할 것이다. 당업자는 이후 침연 공정의 정제된 부분인 오일 상을 취할 것이다. 침연은 다소 더 많은 정제된 생성물을 산출

하지만 독성 요소들이 피부에 들어가지 않을 것이기 때문에 최종 생성물의 효능에 필수사항은 아니다.

[0190] 하기 프로토콜은 JR101s계 크림의 가능한 혼합물들 중 몇몇 혼합물(피부 적용을 위한 매우 오일성 기반 크림에 서부터 모발 성장 적용을 위해 보다 수성의 베이스 스프레이에 이름), 베이스 오일과 순수 혼합되거나 베이스 오일과 혼합된 침연된 형태의 JR101s를 예시한다.

[0191] 표 4:

| 크림의 성분들                                | 일반 범위 (% wt) | 바람직한 값 (% wt) | 본 발명의 크림 100 리터의 파일럿 생성 |
|--|--------------|---------------|-------------------------|
| 물                                      | 0-99.9       | 57            | 57                      |
| JR101s (순수 또는 침연됨)                     | 0.1-99.9     | 13            | 13                      |
| 허용 가능한 비히클 = 베이스 오일 (예, 호호바 또는 올리브 오일) | 0-99.9       | 7             | 7                       |
| 유화제 (예, tefose® 2000)                  | 0-50         | 3             | 3                       |
| 프로필렌 글리콜                               | 0-99.9       | 20            | 20                      |
| 총합                                     |              | 100           | 100                     |

[0192]

[0193] (국소 조성물(크림) + JR101s 및 JR101s 부재하의 국소 조성물(크림)(플라시보)) 간의 콜라겐 회복의 비교 연구.

[0194] 표 5:

| 국소 조성물                       | 6-48개월간 콜라겐 회복% | 6-48개월간 모발 성장% | 6-48개월간 피부 회복% |
|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| 크림(베이스 오일 + JR101s 13% wt에서) | (45-100)±10     | (65-90)±12     | (80-95)±12     |
| 크림(베이스 오일- JR101s) = 플라시보    | (10-12)±15      | (7-9)±10       | (15-18)±19     |

[0195]

[0196] (국소 조성물 + JR101s 및 JR101s 부재 국소 조성물(플라시보)) 간의 콜라겐 회복에 대한 비교 연구의 결과가 표 5에 제공되며, 팔호 안의 첫번째 값은 6개월 치료에 반응하고 두번째 값은 48개월 치료에 반응하며, 100% 콜라겐 또는 피부 회복은 피부의 총 콜라겐 및 2-6 cm 길이의 모발의 존재까지 100% 모발 성장에 상응한다. 표 5에서 사용된 베이스 오일은 올리브 오일이다.

[0197] 결론적으로, 모발 성장 효과 및 피부 회복은 콜라겐 회복과 직접적으로 관련된다. 화합물 JR101s는 콜라겐 회복에 양성적 효과를 갖는다.

[0198] 베이스 오일만을 이용한 (올리브 오일 또는 호호바 오일) 표 5의 플라시보 시험(대조군)은 변동하는 콜라겐 수준을 보여주지만 상승 경향은 없었으며 이는 콜라겐 회복에 있어 JR101s 작용을 뒷받침한다. 플라시보 연구는 약간의 콜라겐 회복을 보여주지만 표준 편차로 인해 이는 또한 피험체가 콜라겐을 상실했음을 보여줌이 명백하다. 외부 인자 예컨대 태양(UV), 스트레스에 대한 노출 및 영양에 의존하여 콜라겐 수준이 아래위로 왔다갔다 하기 때문에 이는 정상적이다. 표준 +- 편차는 이를 반영해야 한다. 따라서 놀라운 효과는 (6 내지 48개월간 % 콜라겐 회복 및 % 모발 성장) 오직 본 발명의 식 (I)의 활성 화합물, 즉, JR101s에 기인한다.

[0199] 당업자는 표 5에서 언급된 결과가 (JR101s를 베이스 오일과 함께 사용하는 경우) 스킨 헤드의 단순한 마사지에 의해 얻어지지 않음을 이해할 것이다. 스킨 헤드의 단순한 마사지에 의해 얻어지는 결과는 플라시보를 이용하여 얻어진 결과와 유사하거나 심지어 이보다 더 낮을 것이다.

[0200] 비록 본 발명은 이의 구체적 실시양태들과 함께 기재되어져 있지만, 다수의 대안, 변경 및 변화가 당업자에게 자명할 것임이 분명하다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위의 취지 및 광범위에 속하는 모든 이러한 대안, 변경 및 변화를 포괄하는 것으로 의도된다.

**참고문헌:**

[1] Ulf Peters: Thesis: Studies Towards Anti-Bredt Ring Systems of Natural Products, the University of Tennessee, Knoxville, August **2002**

[2] Gert Köbrich: Bredt Compounds and the Bredt Rule. *Angew. Chem. Internat. Edit* **1973**

[3] A study of the effects of Strain on the Structure and Reactivity of Bridgehead Olefins: Lease, T.G., et al *J Am Chem Soc* **1993**

[4] Wilhelm F. Maer and Paul von Ragué Schleyer: Evaluation and Prediction of the stability of Bridgehead Olefins. *J. Am Chem Soc* **1981**, 103, 1891-1900

[5] Stephen L. Mayo et al: DREIDING: A Generic Force Field for Molecular Simulation. *J. Phys Chem.* **1990**, 94, 8897-8909.

[6] Bartlett S, Bolt A, Ironmonger A, Joce C, Nelson A, Woodhall T. Configurational stability of bisindolylmaleimide cyclophanes: from conformers to the first configurationally stable, atropisomeric bisindolylmaleimides. *Chemistry*. **2005** Oct 21;11(21):6277-85.

[7] Li C1, Choi P. Molecular dynamics study of the molecular weight dependence of surface tensions of normal alkanes and methyl methacrylate oligomers. *J Phys Chem B.* **2006** Apr 6;110(13):6864-70. Curcio, N.M. & Parish, L.C. (2009). Injectable fillers: An American perspective. *Giornale Italiano di dermatologia venereologia*, 3, 271-279.

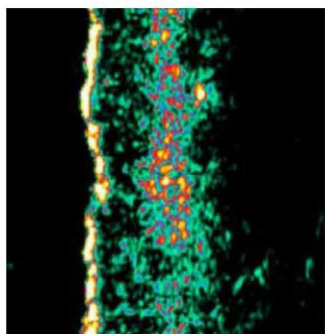
DermaLab Combo (2010). *Cortex Technology*, Denmark.

De Rigal, J., Escoffier, C., Querleux, B., Faivre, B, Agache, P, & Lévêque, J.J. (1989). Assessment of aging of the human skin by In vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 93, 621-625.

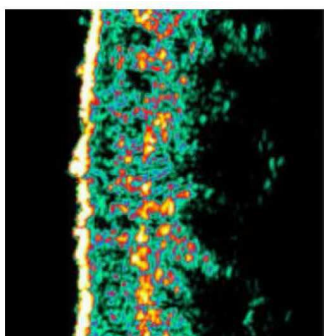
[0201]

**도면**

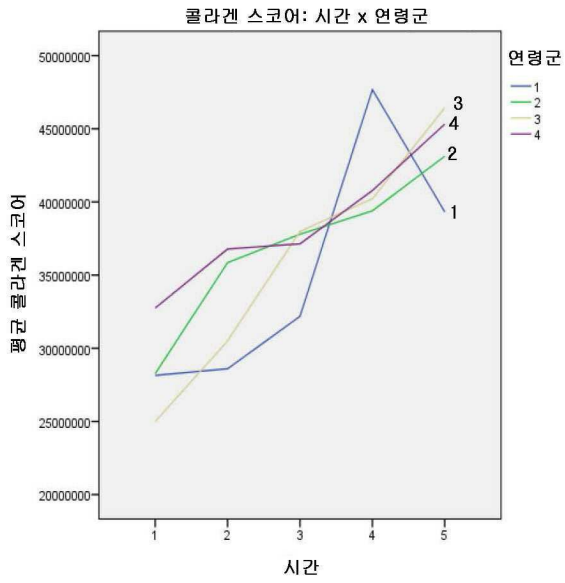
**도면1**



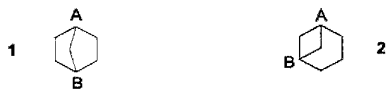
**도면2**



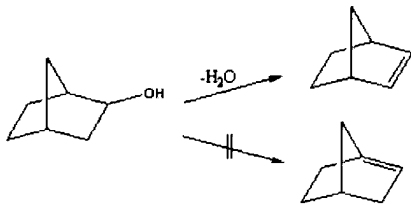
도면3



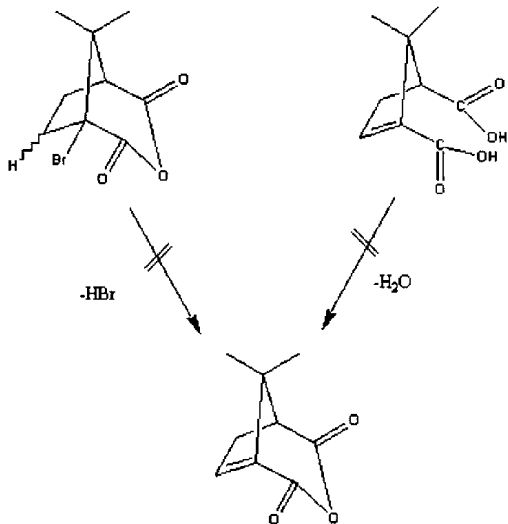
도면4



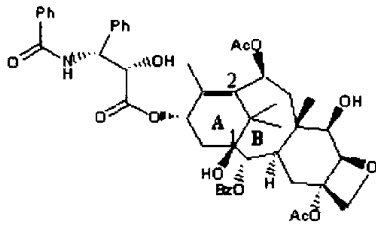
도면5



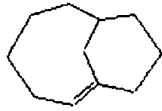
도면6



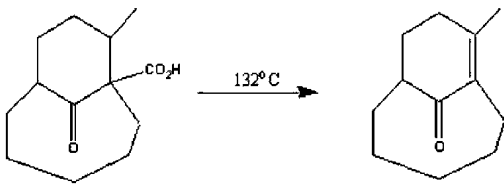
도면7



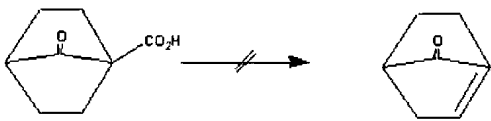
탁솔



도면8

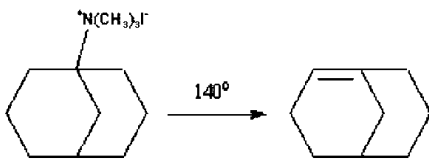


A S = 9  
안티-브레트-알켄

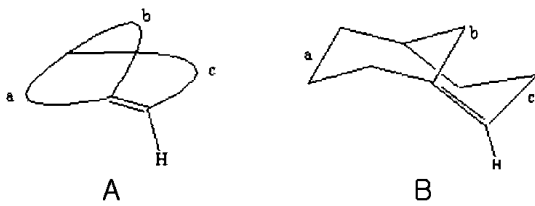


B S = 5  
브레트-알켄

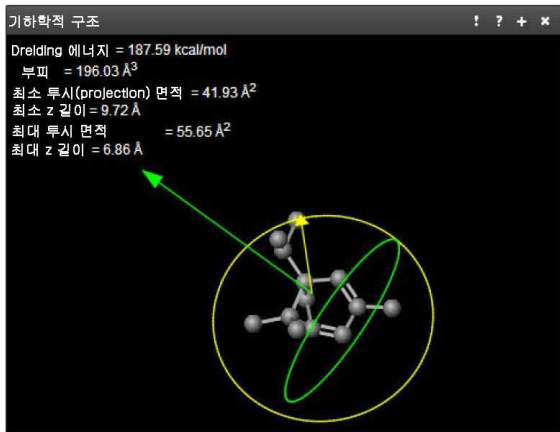
도면9



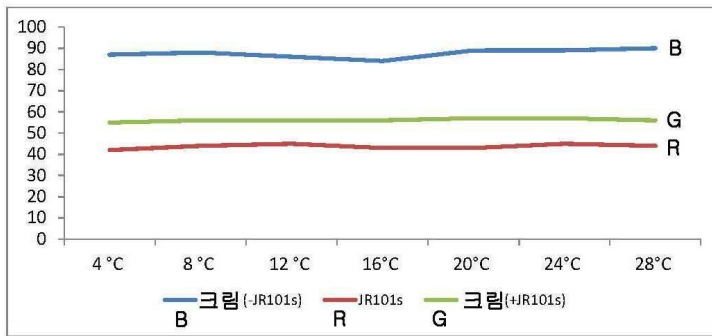
도면10



도면11



도면12



도면13



도면14



도면15



도면16



도면17



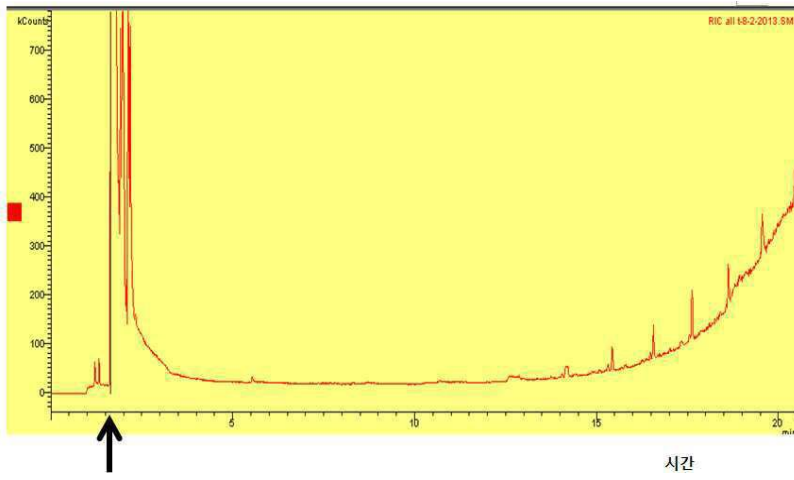
도면18



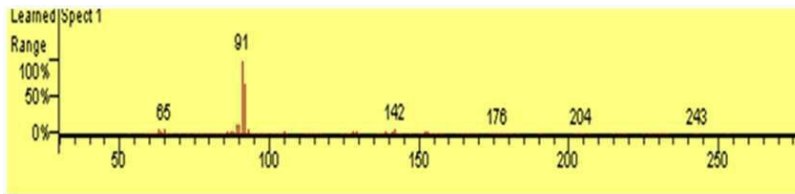
도면19



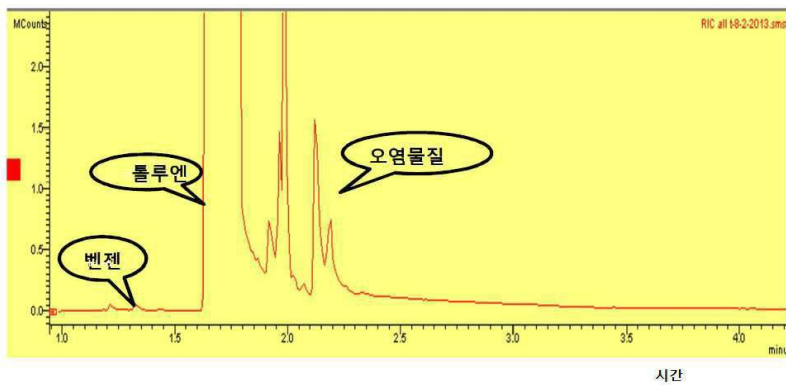
도면20



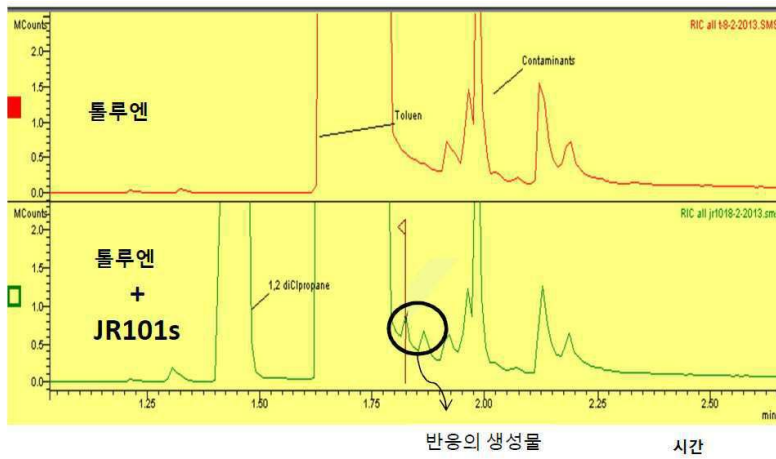
도면21



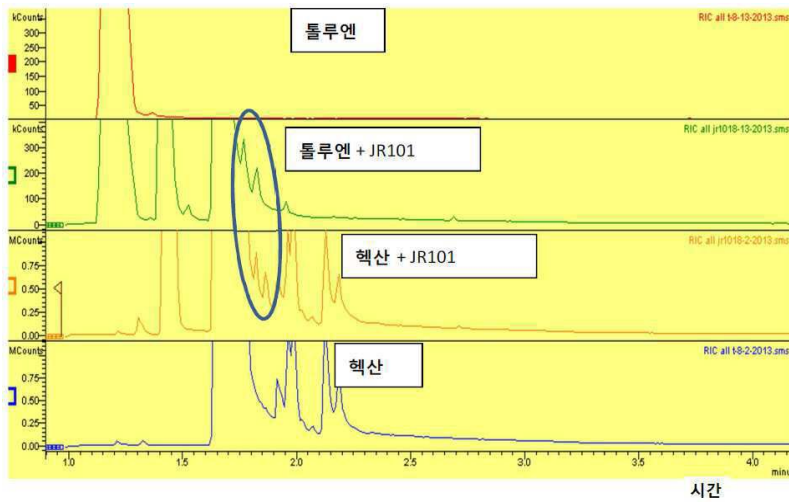
도면22



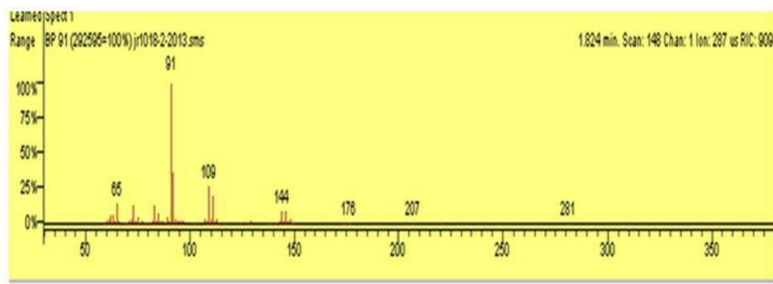
도면23



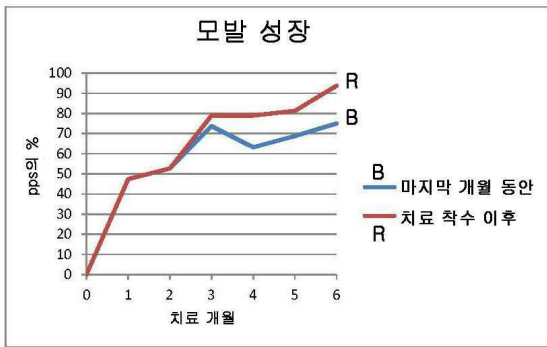
도면24



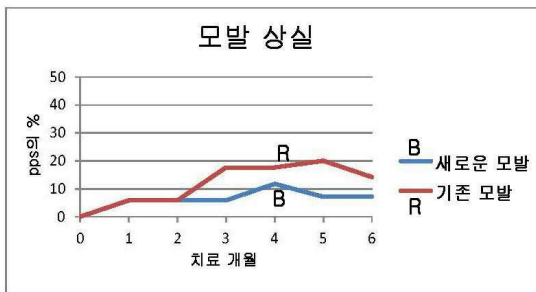
도면25



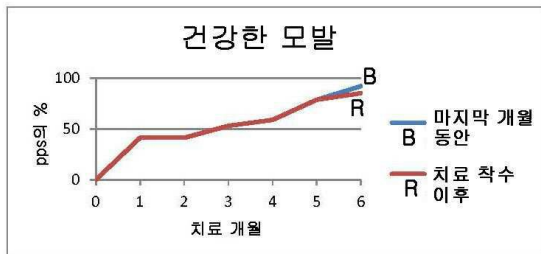
도면26



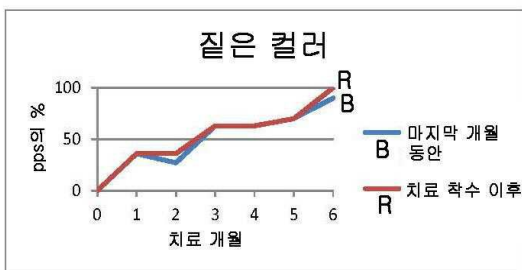
도면27



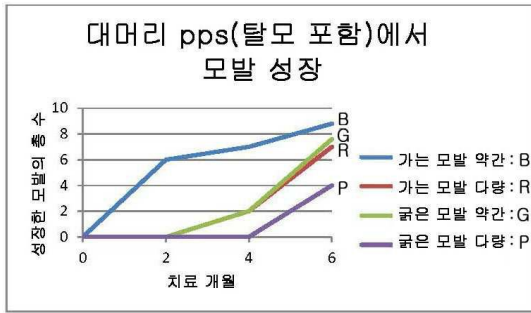
도면28



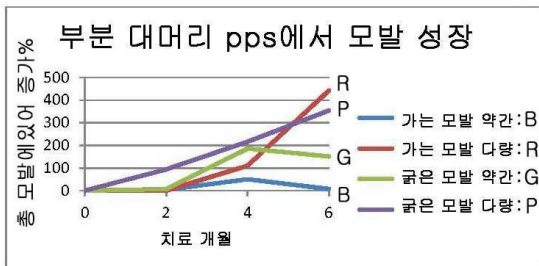
도면29



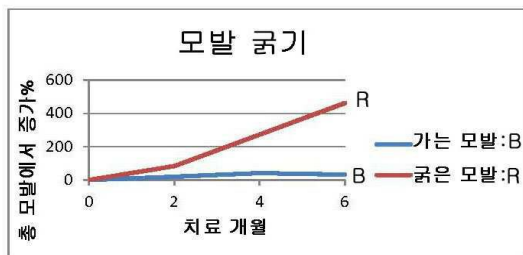
도면30



도면31



도면32



도면33

