



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월13일

(11) 등록번호 10-2694657

(24) 등록일자 2024년08월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/117 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *A61Q 15/00* (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 5/1024 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7015187
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월29일
 심사청구일자 2021년10월21일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월27일
- (65) 공개번호 10-2020-0073278
- (43) 공개일자 2020년06월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/079522
- (87) 국제공개번호 WO 2019/086361
 국제공개일자 2019년05월09일
- (30) 우선권주장
 17199080.7 2017년10월30일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2014081845 A2
- (73) 특허권자
 디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.
 네덜란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1
- (72) 발명자
 하이들 마르크
 스위스 4303 카이저라우그스트 부르미스베크 576
 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드 패튼트
 디파트먼트
- (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **항균성 테트라펩티드**

(57) 요약

본 발명은 신규한 테트라펩티드 및 이의 항균제로서의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

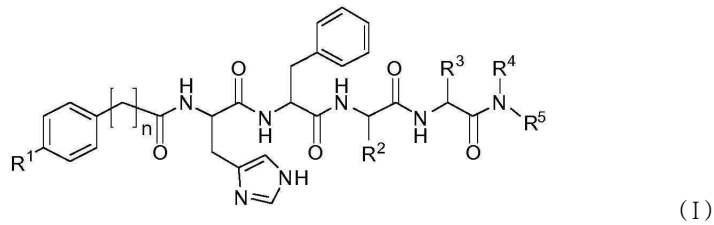
A61K 8/64 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 31/04 (2018.01)
A61Q 15/00 (2013.01)
A61Q 5/006 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 화장품용으로 허용되는 이의 염:



여기서,

R^1 은 H, C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되고,

R^2 는 염기성 아미노산의 아미노산 측쇄이며,

R^3 은 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬기이고,

R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로 H, 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알킬기이며, 여기서 알킬기는 3개 이하의 히드록시기로 선택적으로 치환되고,

n 은 0 내지 3으로부터 선택된 정수이되,

R^2 가 아르기닌의 아미노산 측쇄이고 R^3 이 (1H-인돌-3-일)메틸인 경우,

(1) R^4 및 R^5 가 H이고 n 이 0 내지 3의 정수인 경우, R^1 은 H가 아니거나,

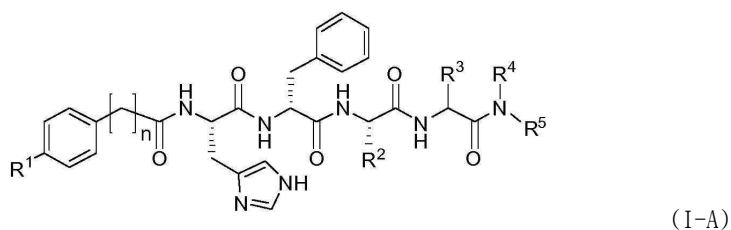
(2) R^4 및 R^5 가 H이고 n 이 0인 경우, R^1 은 부톡시가 아니거나,

(3) R^1 및 R^4 가 H이고 n 이 3인 경우, R^5 는 메틸 또는 에틸이 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

화학식 (I-A)의 화합물인 화합물.



청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 이 H, C_1-C_2 알킬기 또는 C_1-C_2 알콕시기로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^2 가 아르기닌 또는 디아미노부티르산의 아미노산 측쇄인, 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^3 이 아릴메틸 또는 -에틸기 또는 헤테로아릴메틸 또는 -에틸기인, 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^4 및 R^5 가 서로 독립적으로 H, 벤질 및 비분지형 C_1 - C_{10} 알킬기 중에서 선택되고, 여기서 알킬기는 2개 이하의 히드록실기로 치환될 수 있는, 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

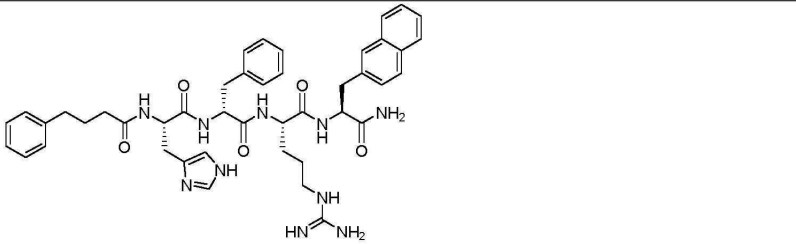
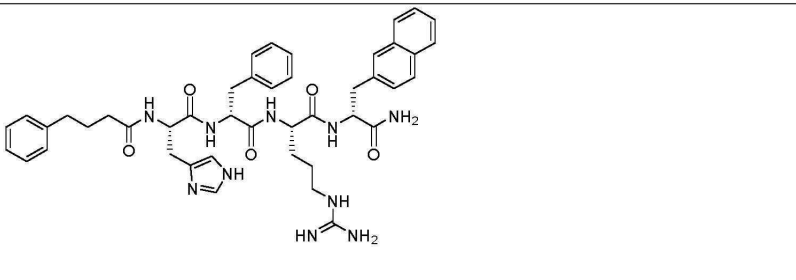
n 이 2 또는 3인, 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물 또는 화장품용으로 허용되는 이의 염인, 화학식 (I)의 화합물.

[표 6]

(I-a)	
(I-b)	

(I-c)	
(I-d)	
(I-e)	
(I-f)	
(I-g)	
(I-h)	

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 화장품용으로 허용되는 담체를 포함하는 화장품 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

하나 이상의 화학식 (I)의 화합물의 총량이 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.00001 내지 0.5 중량%의 범위에서 선택되는, 화장품 조성물.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 조성물이 셀프-태닝제; UV-필터; 과색소침착 치료제; 염증의 예방 또는 감소를 위한 작용제; 탄력(firming), 보습, 진정 또는 활력을 위한 작용제; 및 탄력(elasticity)과 피부 장벽을 개선시키는 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 구성성분을 포함하는, 화장품 조성물.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

상기 조성물이 폴리실리콘-15, 페닐벤즈이미다졸 설펜산, 3-벤질리덴 캄페, 옥토크릴렌, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 에틸 헥실살리실레이트, 호모살레이트, 산화 아연, 비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐 트리아진, 메틸렌 비스-벤조트리아졸릴 테트라메틸부틸페놀, 이산화 티타늄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 에리스룰로스, 칼륨 세틸 포스페이트, 토크페롤, 토크페롤 아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 구성성분을 추가로 포함하는, 화장품 조성물.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

화장품 조성물이 피부, 두피 또는 둘다에 적용되는, 화장품 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

건강한 피부 항상성 유지, 피부 마이크로바이옴 균형 유지 또는 둘다를 위한 화장품 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)에 대한 항균제로서 사용하기 위한 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 테트라펩티드 및 이의 항균제로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항균성 활성 화합물은 많은 화장품 응용 분야에서 중요한 역할을 한다.

[0003] 여드름은 피부의 활석(talc) 생성 증가와 악화된 각질화로 인한 염증성 구진, 농포 또는 결절에서 명백한 피부 장애를 의미하는 것으로 여겨진다. 염증은 발적, 부기 및 압박 통증과 관련이 있을 수 있다. 유전적 소인 이외에도, 여드름 형성의 가능한 원인은 안드로겐, 여드름원성 물질 (예: 화장품), 흡연, 스트레스 또는 박테리아에 의한 피부의 과도한 집락화일 수 있다. 여드름은 특히 미생물 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되는데, 이는 일반적으로 피부에 집락하고 피지에 사는 박테리아이다. 예를 들어, 이러한 박테리아의 수가 증가하면 여드름이 발생할 수 있다. 모낭에 박테리아가 존재하면 염증 반응이 일어나며, 이는 붉은 결절 또는 농포 형태로 분명하다. 박테리아에 의한 유리 지방산의 생성은 또한 모낭에서의 염증 반응을 촉진시킨다. 여드름 치료에 대한 많은 접근법이 보고되었는데, 일부는 프로피오니박테리움 여드름의 과성장을 해결하기 위해 전신 또는 국소 제제의 사용을 옹호했다.

[0004] 액와 또는 발 냄새의 기본적인 기초는 피부의 땀이다. 땀 자체는 무취이다. 그러나 땀은, 일부 지방산과 박리된 세포로부터의 성분같이 피부로부터의 다른 성분과 함께 정상적인 피부 균주의 일부인 미생물의 영양소로 사용된다. 이들 화합물을 피부로부터 대사시킴으로써, 휘발성 유기 화합물이 악취를 방출한다. 예를 들어, 바실러스 서브틸리스는 발 냄새 증가와 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다.

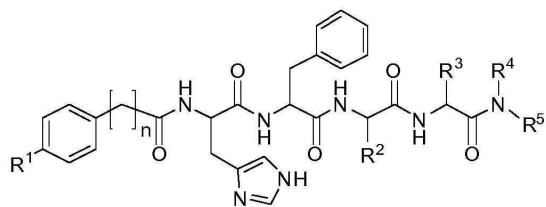
[0005] 피부 감염은 스탕필로코쿠스 아우레우스 과일의 가장 흔한 효과이다. 이러한 감염은 농가진으로 알려진 단순한 피부의 껍질이 생기는 것으로 시작될 수 있는데, 이는 종종 피부의 발적으로 시작하여 액체로 채워진 피부의 상승(elevation)인 수포(bullae)로 진행된다. 스탕필로코쿠스 아우레우스로 인한 다른 피부 감염은 모낭의 염증인 모낭염; 피부와 피하 조직에 영향을 미치는 작은 농양인 종기; 그리고 종기의 집단인 부스럼이다.

[0006] 피부에서 미생물의 과성장을 억제하기 위해 사용된 국소 항생제는 클린다마이신, 에리스로마이신, 테트라사이클린 및 메트로니다졸이다. 이들 국소 항생제 각각은 부작용을 유발하고 광범위적 사용은 또한 박테리아 내성의 위험에 기여한다.

[0007] 따라서, 비-항생제 대안이 여전히 필요하며, 이는 피부상의 (어떤) 미생물의 성장을 (선택적으로) 조절하는데 도움을 줄 수 있고, 따라서 그들의 과밀과 관련된 모든 질병의 치료에 적합하다.

발명의 내용

[0008] 놀랍게도, 화학식 (I)의 화합물 또는 화장품용으로 허용되는 이의 염은 바실러스 서브틸리스, 및 선택적으로 프로피오니박테리움 아크네스 및/또는 스탕필로코쿠스 아우레우스의 성장을 억제하기에 적합한 항균제이고, 따라서 피부에 이들의 과밀로 인한 임의의 질병을 치료하기 위해 화장품 조성물에 혼입하기에 특히 적합하다.



[0009] (I)

[0010] 여기서,

[0011] R^1 은 C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_6 알콕시기로부터 선택되고,

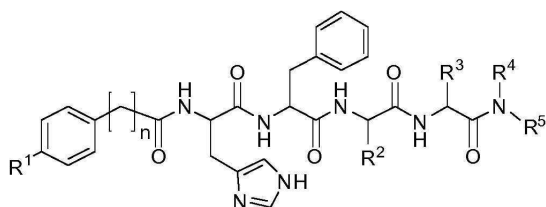
[0012] R^2 는 염기성 아미노산의 아미노산 측쇄이며,

[0013] R^3 은 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬기이고,

[0014] R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로 H, 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알킬기이며, 여기서 알킬기는 최대 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환되고, n은 0 내지 3에서 선택된 정수이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 따라서, 제 1 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 화장품용으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



[0016] (I)

[0017] 여기서,

[0018] R^1 은 H, C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되고,

[0019] R^2 는 염기성 아미노산의 아미노산 측쇄이며,

[0020] R^3 은 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬기이고,

- [0021] R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로 H, 아틸 C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알킬기이며, 여기서 알킬기는 최대 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환되고, n 은 0 내지 3에서 선택된 정수이다.
- [0022] 본 발명의 모든 실시양태에서, 유리하게는 하기 화학식 (I)의 화합물은 배제(포기)된다:
- [0023] - $\text{PhCO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
- [0024] - $\text{PhCH}_2\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
- [0025] - $\text{Ph(CH}_2)_2\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
- [0026] - $\text{Ph(CH}_2)_3\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
- [0027] - 4-부톡시 $\text{PhCO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
- [0028] - $\text{Ph(CH}_2)_3\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHET}$
- [0029] - $\text{Ph(CH}_2)_3\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHMe}$
- [0030] 더욱더 바람직하게는 본 발명은, R^2 가 아르기닌의 아미노산 측쇄이고 R^3 이 (1H-인돌-3-일)메틸인 경우
- [0031] (1) R^4 및 R^5 가 H 및 n 은 0 내지 3의 정수일 때, R^1 은 H가 아니거나,
- [0032] (2) R^4 및 R^5 가 H이고 n 이 0일 때, R^1 은 부톡시가 아니거나,
- [0033] (3) R^1 및 R^4 가 H이고 n 이 3일 때, R^5 는 메틸 또는 에틸이 아닌
- [0034] 조건을 가진 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.
- [0035] 용어 ' C_1-C_6 알킬기' 또는 ' C_1-C_{10} 알킬기'는 비분지형 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_{10} 알킬 또는 분지형 C_3-C_6 알킬 또는 C_3-C_{10} 알킬기를 지칭하며, 이는 최대 3개의 히드록시기, 예컨대 메틸, 에틸, n -프로필, 1-메틸에틸, 3-히드록시프로필, 2,3-디히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, n -부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, n -펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸 프로필, 1-에틸프로필, n -헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필 및 3,5,5-트리메틸헥실기, 2,3-디히드록시프로필, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 또는 2,3-히드록시프로필로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0036] 용어 " C_1-C_6 알콕시기"는 비분지형 C_1-C_6 알콕시기 또는 분지형 C_3-C_6 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부틸옥시 또는 tert-부틸옥시기를 지칭한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "아틸"은 5 내지 15개의 탄소 원자를 함유하고 단일 방향족 고리 또는 함께 융합, 직접 연결 또는 간접 연결된 다중 방향족 고리를 함유하는 방향족 치환기를 지칭한다 (따라서, 상이한 방향족 고리는 메틸렌 또는 에틸렌기와 같은 공통 기에 결합된다). 본 발명에 따른 특히 유리한 아틸기는 단일 방향족 고리 또는 함께 융합된 다중 방향족 고리를 함유하는 5 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 아틸 잔기는 페닐, 나프틸 및 비페닐이다.
- [0038] 아미노산의 "측쇄"라는 용어는 각각의 아미노산의 공통 $\text{NH}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-COOH}$ 골격에 부착된 아미노산 부분을 의미한다. 예를 들어, 세린의 측쇄는 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 이고 알라닌의 측쇄는 $-\text{CH}_3$ 이다.
- [0039] 본원에 사용된 용어 "염기성 아미노산"은 중성 pH에서 염기성 측쇄를 갖는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산, 예컨대 천연 아미노산으로서 아르기닌 (Arg), 리신 (Lys) 및 히스티딘 (His)뿐 아니라 비천연 아미노산으로서 2,4-디아미노부티르산, 호모리신 및 오르니틴을 지칭하며 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 모든 실시양태에서 유리한 아미노산 측쇄는 아르기닌, 리신, 2,4-디아미노부티르산, 호모리신 및 오르니틴의 측쇄, 특히 아르기닌

및 2,4-디아미노부티르산의 측쇄이다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "아릴 C₁-C₆ 알킬기"는 -C₁-C₆ 알킬-아릴기 (즉, 아릴기로 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 즉 부착 지점이 알킬기를 통한 것)를 지칭한다. 용어 "아릴"은 상기 정의된 바와 같다. 유리한 아릴 C₁-C₆ 알킬기는 특히 페닐메틸 또는 -에틸 또는 나프틸메틸 또는 -에틸과 같은 아릴 C₁-C₂ 알킬이다.

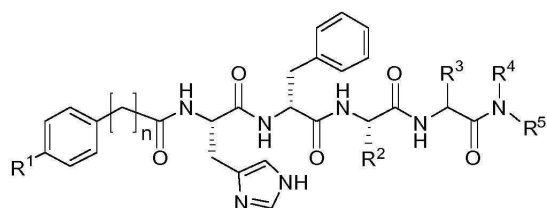
[0041] 용어 "헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬기"는 -C₁-C₆ 알킬-헤테로아릴기 (즉, 헤테로아릴기에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 즉 부착 지점은 알킬기를 통한 것)을 의미하고 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자, 즉 N, O 또는 S를 함유하는 5원 또는 6원 방향족 고리를 지칭한다. 이들 헤테로방향족 고리는 다른 방향족 시스템에 융합될 수 있다. 특히 바람직한 헤테로방향족 고리는 인돌, 피리딘 및 퀴놀린을 포함한다. 본 발명의 모든 실시양태에서 바람직한 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬기는 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬기, 예컨대 (1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, (피리딘-2-일)메틸 또는 -에틸, (피리딘-3-일)메틸 또는 -에틸, (퀴놀린-2-일)메틸 또는 -에틸 및 (퀴놀린-3-일)메틸 또는 -에틸기이다.

[0042] 헤테로 아릴 C₁-C₆ 알킬기의 방향족 아릴 각각의 헤테로아릴 잔기는 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 본 발명의 모든 실시양태에서, 이러한 치환기는 바람직하게는 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₆ 알카노일옥시로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 본 발명의 모든 실시양태에서, 헤테로아릴 잔기는 비치환되거나 F, Cl, 히드록시, 시아노, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시 및 C₁-C₃ 알카노일옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환된다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 모든 실시양태에서, 헤테로아릴 잔기는 비치환된다.

[0043] 본 발명의 모든 실시양태에서 특히 바람직한 헤테로아릴 C₁-C₂ 알킬기는 (1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, 5-플루오로(1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, 6-플루오로(1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, 5-히드록시(1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, (피리딘-2-일)메틸 또는 -에틸, (피리딘-3-일)메틸 또는 -에틸, (퀴놀린-2-일)메틸 또는 -에틸 및 (퀴놀린-3-일)메틸 또는 -에틸이다. 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은 헤테로아릴 C₁-알킬기 (1H-인돌-3-일)메틸, 5-플루오로(1H-인돌-3-일)메틸, 6-플루오로(1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸, 5-히드록시(1H-인돌-3-일)메틸, (피리딘-2-일)메틸, (피리딘-3-일)메틸, (퀴놀린-2-일)메틸 및 (퀴놀린-3-일)메틸, 가장 바람직하게는 (1H-인돌-3-일)메틸과 같은 것이다.

[0044] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 광학적으로 순수한 이성질체, 예를 들어 순수한 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체뿐만 아니라 상이한 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체, 또는 부분입체 이성질체의 혼합물로서 포함하는 것으로 이해된다.

[0045] 그러나, 본 발명의 모든 실시양태에서 특히 바람직한 것은 하기에 나타난 입체화학을 갖는 화학식 (I-A)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물이다.



(I-A)

[0047] 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은, R¹이 H 또는 C₁-C₂ 알킬기 또는 C₁-C₂ 알콕시기로부터 선택되고, 더욱더 바람직하게는 R¹이 H 또는 메톡시 또는 에톡시, 예컨대 특히 H 또는 메톡시인, 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물이다.

[0048] 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은 R²가 아르기닌 또는 디아미노부티르산의 아미노산 측쇄인 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물이다.

[0049] 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은 R³이 아릴메틸 또는 -에틸기 또는 헤테로아릴메틸 또는 -에틸기, 더욱더 바람직하게는 페닐메틸 또는 -에틸, 나프틸메틸 또는 -에틸 또는 (1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸,

예컨대 특히 페닐메틸, 나프틸메틸 또는 (1H-인돌-3-일)메틸인 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물이다.

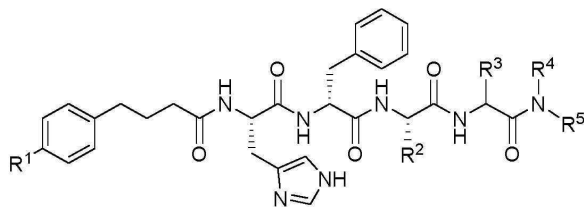
[0050] 본 발명의 모든 실시양태에서, R^4 및 R^5 가 서로 독립적으로 H, 아릴 C_1-C_6 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알킬기인 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물이 가장 바람직하며, 여기서 알킬기는 2개 이하의 히드록실기, 예컨대 보다 더 바람직하게는 H, 벤질 또는 비분지형 C_1-C_{10} 알킬기로 치환될 수 있고, 여기서 알킬기는 2개 이하의 히드록실기, 예컨대 특히 H, 벤질, 프로필, 부틸, 옥틸 또는 2,3-히드록시프로필로 치환될 수 있다.

[0051] 본 발명의 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은 n이 바람직하게는 2 또는 3이고, 더욱 더 바람직하게는 n이 3인 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물이다.

[0052] 용어 "또는 화장품용으로 허용되는 이의 염"은 산 부가 염 형태, 예를 들어 클로라이드, 아세테이트 또는 트리플루오로아세테이트 염 형태의 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물을 지칭한다. 대안적으로, 염은 알칼리 또는 알칼리 토류 염기와 반응에 의해 형성되어 각각의 알칼리 또는 알칼리 토류 염, 예컨대 각각의 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염을 생성할 수 있다.

[0053] 본 발명의 모든 실시양태에서, 가장 바람직한 것은 본원에 주어진 바와 같은 모든 정의와 선호를 갖는 화학식 (I) 또는 (I-A)의 화합물 또는 이의 아세테이트 또는 트리플루오로아세테이트의 형태 (즉, 2,2,2-트리플루오로아세테이트)이다. 이러한 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0054] 특히 유리한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물 또는 바람직하게는 아세테이트 또는 트리플루오로아세테이트와 같은 화장품용으로 허용되는 이의 염인 화학식 (I-A)의 화합물에 관한 것이다.



(II)

[0055] 여기서,

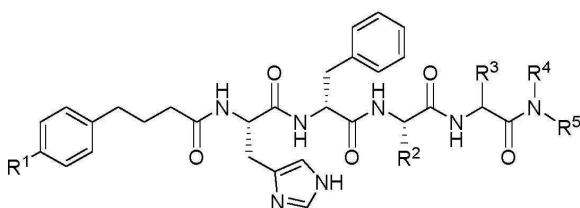
[0056] R^1 은 H, C_1-C_2 알킬기 또는 C_1-C_2 알콕시기, 예컨대 바람직하게는 H 또는 C_1-C_2 알콕시기이고,

[0057] R^2 는 염기성 아미노산의 아미노산 측쇄, 예컨대 바람직하게는 아르기닌 또는 디아미노부티르산의 아미노산 측쇄이고,

[0058] R^3 은 아릴메틸 또는 -에틸기 또는 헤테로아릴메틸 또는 -에틸기, 예컨대 바람직하게는 페닐메틸 또는 -에틸, 나프틸메틸 또는 -에틸 또는 (1H-인돌-3-일)메틸 또는 -에틸이고,

[0059] R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로 H, 벤질 또는 C_1-C_{10} 알킬기이며, 여기서 알킬기는 2개 이하의 히드록실기, 예컨대 바람직하게는 H, 벤질 또는 비분지형 C_1-C_{10} 알킬기로 치환될 수 있으며, 여기서 알킬기는 최대 2개의 히드록실기로 치환될 수 있다.

[0060] 본 발명의 모든 실시양태에서 더욱더 유리한 화학식 (I-A)의 화합물 또는 화장품용으로 허용되는 이의 염은 화학식 (III)의 화합물이다.

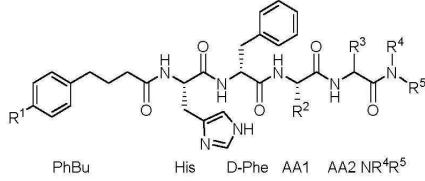
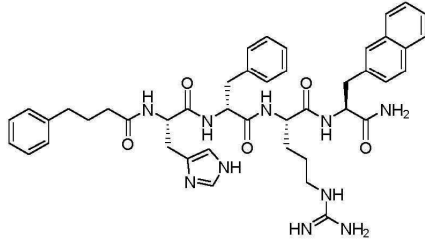
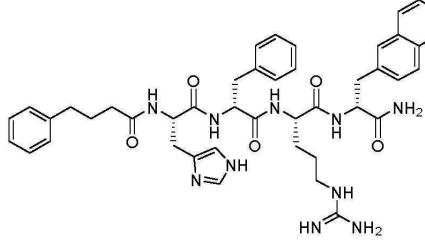


(III)

[0061] 여기서,

- [0064] R¹은 H 또는 메톡시이고,
- [0065] R²는 아르기닌 또는 디아미노부티르산의 아미노산 측쇄이며,
- [0066] R³은 나프틸메틸 또는 (1H-인돌-3-일)메틸이며,
- [0067] R⁴ 및 R⁵는 H, 벤질, 프로필, 부틸, 옥틸 또는 2,3-히드록시프로필로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된다.
- [0068] 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 언급한 면책 및 단서 조항은 또한 화합물들이 각각의 마쿠쉬 구조 여전히 포함되는 한 화학식 (I-A), (II) 및 (III)의 화합물에도 적용된다는 것이 이해된다.
- [0069] 본 발명에 따른 모든 실시양태에서 가장 바람직한 것은 표 1에 열거된 화학식 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물인 화학식 (I-A)의 화합물이다.

표 1

#	<div></div> <div>PhBu His D-Phe AA1 AA2 NR⁴R⁵</div>	아미노산 서열에 기준한 표기법 *
(I-a)	<div></div> <div>PhBu-His-D-Phe-Arg-L-2NaphAla-NH₂ *2TFA</div>	
(I-b)	<div></div> <div>PhBu-His-D-Phe-Arg-D-2NaphAla-NH₂ *2TFA</div>	

[0070]

(I-c)		4-MeO-PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH ₂ x 2 AcOH
(I-d)		PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-N(Propyl) ₂ *2TFA
(I-e)		PhBu-His-D-Phe-Dab-Trp-NH ₂ *2TFA
(I-f)		PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Bn *2TFA
(I-g)		PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Octyl * 2 TFA
(I-h)		PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH *2TFA

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

본 발명에 따른 화합물은, 실시예에 예시된 바와 같이 펩티드 화학의 표준 방법에 의해 제조될 수 있다.

또 다른 실시양태에서 본 발명은, 본원의 모든 정의 및 번호를 갖는 본원에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물의 항균제, 특히 바실러스 서브틸리스, 및 선택적으로 추가로 프로피오니박테리움 아크네스 및/또는 스태필로코쿠스 아우레우스에 대한 항균제로서의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 미생물 세포, 특히, 예컨대 가장 바람직하게는 바실러스 서브틸리스 및 선택적으로 프로피오니박테리움 아크네스 및/또는 스태필로코쿠스 아우레우스와 같은 박테리아 세포를 사멸시키는 및/또는 성장을 억제하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 미생물 세포를 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물과 접촉하는 것을 포함한다.

본원에 사용된 용어 "항균 활성" (또는 "항균 효과")은 특히 박테리아, 더욱 특히 바실러스 서브틸리스 및 선택적으로 추가로 프로피오니박테리움 아크네스 및/또는 스태필로코쿠스 아우레우스와 같은 미생물 세포를 사멸시

키는 및/또는 성장을 억제하는 능력을 의미한다.

- [0076] 항균 활성으로 인해, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물은 특히 건강한 피부 항상성을 유지하고 및/또는 피부에 바실러스 서브틸리스 (발한 억제제/데오도란트 제품) 및/또는 선택적으로 추가로 프로피오니박테리움 아크네스 (여드름 제어 제품)과 같은 미생물의 과밀을 처리하고 스타필로코쿠스 아우레우스와 같은 원치 않는 미생물을 감소시킴으로써 피부 미생물의 균형을 유지하기에 적합하다.
- [0077] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물의 데오도란트 및/또는 여드름 방지제 화합물로서의 용도에 관한 것이다.
- [0078] 또한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물은, 땀의 분해와 그에 따른 불쾌한 냄새의 형성의 원인이 되는 바실러스 서브틸리스에 대한 항균 작용을 모두 가지므로 데오도란트 또는 발한 방지제에서 활성 화합물로서의 용도가 유리하다. 특히 유리한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화학식 (I), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물은 발 악취를 치료하는데 사용된다.
- [0079] 또한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물은 또한 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유발되는 여드름의 치료 또는 예방에 적합할 수 있다.
- [0080] 본 발명에 따른 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물의 본 발명에 따른 용도는 화장품용 의미 및 약학적 의미 모두를 가질 수 있다. 예를 들어, 항여드름 조성물의 경우에 약학적 적용이 고려될 수 있다. 그러나 본 발명의 모든 실시양태에서, 용도는 바람직하게는 화장품용 (비치료적)이다.
- [0081] 따라서, 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 하나 이상의 화학식 (I), (I-A), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물 및 화장품용으로 허용되는 담체를 포함하는 화장품 또는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0082] 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물은 특히 인간 피부 또는 인간 두피 및 모발과 같은 포유 동물 각질 조직에 국소적으로 적용된다.
- [0083] 본 출원에서 사용되는 용어 "화장품 조성물"은 문헌 ["Kosmetika" in RÖmpf Lexikon Chemie, 10th edition 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York]의 제목으로 정의된 화장품 조성물 및 문헌 [A. Domsch, "Cosmetic Compositions", Verlag für chemische Industrie (ed. H. Ziolkowsky), 4th edition, 1992]에 개시된 화장품 조성물을 지칭한다.
- [0084] 화장품 또는 약학 조성물에서 화학식 (I)의 화합물의 양은 원하는 유익한 효과를 달성하기 위해 당업자에 의해 용이하게 조정될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물에서, 본 발명에 따른 화학식 (I), (II), (III) 및 (I-a) 내지 (I-h)의 화합물의 양은 적어도 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로 1 ppm 이상이다. 본 발명의 모든 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 양은 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로, 바람직하게는 약 0.00001 내지 0.5 중량%의 범위, 더욱 바람직하게는 0.0001 내지 0.25 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 0.0001 내지 0.1 중량%의 범위에서 선택된다.
- [0085] 다른 실시 양태에서, 본 발명은 또한 피부 상의 악취를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은, 본원에 제공된 모든 정의 및 선호를 갖는 본 발명에 따른 화장품 조성물을 피부에 국소적으로 적용하는 단계를 포함한다.
- [0086] 피부에 적용되는 화장품 조성물의 양은 중요하지 않으며 당업자에 의해 용이하게 조정될 수 있다. 바람직하게는 양은 0.1 내지 3 mg/(피부)cm²의 범위, 예컨대 바람직하게는 0.1 내지 2 mg/(피부)cm²의 범위, 가장 바람직하게는 0.5 내지 2 mg/(피부)cm²의 범위에서 선택된다.
- [0087] 용어 "화장품 조성물"은 피부 및/또는 두피의 외관을 치료, 관리 또는 개선하는데 사용되는 조성물을 지칭한다. 본 발명에 따른 특히 유리한 화장품 조성물은 스킨케어 조성물이다.
- [0088] 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물은 바람직하게는 국소 적용을 목적으로 하며, 특히 피부와 같은 각질 물질에 대한 외용 제품으로 이해되어야 한다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "화장품용으로 허용되는 담체"는 각질 물질과 상용성인 생리학적으로 허용되는 매체를 지칭한다. 적합한 담체는 당 업계에 잘 알려져 있으며 최종 용도 제품에 기초하여 선택된다. 바람직하게는, 본 발명의 담체는 피부에 적용하기에 적합하다 (예를 들어, 선크림, 크림, 밀크, 로션, 마스크, 세럼, 수분산제,

파운데이션, 크림, 크림젤 또는 젤 등). 이러한 담체는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 피부에 적용하기에 적합한 하나 이상의 상용성 액체 또는 고체 충전제 희석제, 부형제, 첨가제 또는 비히클을 포함할 수 있다. 담체의 정확한 양은 화학식 (I)의 화합물 및 당업자가 담체와 구별하여 분류할 임의의 다른 선택적 성분 (예를 들어, 다른 활성 성분)의 수준에 의존할 것이다. 본 발명의 조성물은, 바람직하게는 조성물의 중량을 기준으로 약 75% 내지 약 99.999%, 더욱 바람직하게는 약 85% 내지 약 99.99%, 더욱 더 바람직하게는 90% 내지 약 99%, 가장 바람직하게는 약 93% 내지 약 98%의 담체를 포함한다.

[0090] 본 발명의 화장품 또는 약학 조성물은 크림, 왁스, 페이스트, 로션, 밀크, 무스, 젤, 오일, 토닉 및 스프레이를 포함하는 다양한 제품 유형으로 제형화될 수 있다. 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물은 로션, 크림, 젤 및 토닉으로 제형화된다. 이들 제품 형태는 핸드 및 바디 로션, 페이스 모이스처라이저, 노화 방지제, 파운데이션을 포함하는 메이크업제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 용도에 사용될 수 있다. 이러한 제품을 제형화하는 데 필요한 임의의 추가 성분은 제품 유형에 따라 다르고 당업자에 의해 일상적으로 선택될 수 있다.

[0091] 본 발명의 조성물이 에어로졸로서 제형화되고 스프레이-온 제품으로서 피부에 적용되는 경우, 추진제가 조성물에 첨가된다.

[0092] 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물은 당 업계의 통상적인 방법, 예를 들어 본원에 제공된 모든 정의 및 선행호를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 화장품용으로 허용되는 담체와 혼합을 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 화장품 조성물 (담체를 포함함)은 추가의 통상적인 미용 보조제 및 첨가제, 예컨대 보존제/산화 방지제, 지방 물질/오일, 물, 유기 용매, 실리콘, 증점제, 연화제, 유화제, 소포제, 향료와 같은 심미적 성분, 계면 활성제, 충전제, 음이온성, 양이온성, 비이온성 또는 양쪽성 중합체 또는 이들의 혼합물, 추진제, 산성화제 또는 염기화제, 염료, 착색/착색제, 연마제, 흡수제, 킬레이트제 및/또는 격리제, 정유, 피부 감각제, 수렴제, 안료 또는 일반적으로 이러한 조성물로 제형화되는 임의의 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0093] 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물은 또한 화장품 조성물에 통상적으로 사용되는 추가의 화장품용 활성 성분을 포함할 수 있다. 예시적인 활성 성분은 추가의 셀프-태닝제, UV-필터, 과색소 침착 치료제; 염증 예방 또는 감소제; 탄력, 보습, 진정 및/또는 활력제 및 탄력과 피부 장벽을 향상시키는 물질을 포함한다.

[0094] 화장품 부형제, 희석제, 보조제, 첨가제 및 본 발명의 화장품 조성물에 사용하기에 적합한 스킨 케어 산업에서 일반적으로 사용되는 활성 성분의 예는, 예를 들어 온라인 INFO BASE (<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>)에서 액세스할 수 있는 퍼스널 케어 제품 협의회 (<http://www.personalcarecouncil.org/>)에 의한 국제 화장품 성분 사전 및 핸드북(International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook)에 기재되어 있고 이에 제한되지 않는다.

[0095] 필요한 양의 활성 성분 및 화장품 부형제, 희석제, 보조제, 첨가제 등은 원하는 제품 형태 및 적용에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 추가 성분은 유성 상, 수성 상에 첨가되거나 적절하다고 생각되는 경우 별도로 첨가할 수 있다.

[0096] 본원에서 유용한 화장품용 활성 성분은, 일부 경우에 하나 이상의 이점을 제공하거나 하나 이상의 작용 모드를 통해 작동할 수 있다.

[0097] 물론, 당업자는 본 발명에 따른 조합과 본질적으로 관련된 유리한 특성이, 예상되는 첨가에 의해 해로운 영향을 받거나 실질적으로 해를 입지 않도록, 상기 언급된 선택적 추가 성분, 보조제, 희석제 및 첨가제 및/또는 이들의 양을 선택하도록 주의할 것이다.

[0098] 본 발명에 따른 조성물은 UV-A 및/또는 UV-B 영역 (흡수제)에서 활성인 추가의 유기 또는 무기 UV-필터 물질 (광 차단제)을 추가로 포함할 수 있으며, 이러한 UV-필터 물질은 수용성, 지용성 또는 일반적으로 사용되는 화장품 용제에 불용성이다.

[0099] 예시적인 UVA, UVB 및/또는 광대역 UV-필터 물질은 디벤조일메탄 유도체, 예컨대 부틸메톡시디벤조일메탄 (파솔 (PARSOL, 등록상표) 1789); 아크릴 레이트, 예컨대 옥토크릴렌 (파솔 340); 캄페 유도체, 예컨대 4-메틸 벤질리덴 캄페 (파솔 5000) 또는 테레프탈릴리덴 디캄페 설펜산 (멕소릴(Mexoryl, 등록상표) SX); 신나메이트 유도체, 예컨대 에틸헥실 메톡시신나메이트 (파솔 MCX) 또는 이소아밀 메톡시신나메이트; p-아미노벤조산 유도체, 예컨대 p-아미노벤조산 또는 2-에틸헥실 p-디메틸아미노벤조에이트; 벤조페논, 예컨대 벤조페논-3, 벤조페논-4, 2,2',4,4'-테트라히드록시-벤조페논 또는 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논; 벤잘말론산의 에스테르, 예컨대 디-(2-에틸헥실) 4-메톡시벤잘말로네이트; 발색단기를 갖는 유기실록산 화합물, 예컨대 폴리실리콘-15 (파

솔 SLX) 또는 드로메트리졸 트리실록산 (멕소릴 XL); 이미다졸 유도체, 예컨대 2-페닐 벤즈이미다졸 설펜산 및 이의 염, 예를 들어 이의 나트륨 또는 칼륨 염 (과솔 HS); 살리실레이트 유도체, 예컨대 에틸헥실 살리실레이트 (과솔 EHS, 네오 헬리오펜(Neo Heliopan, 등록상표) OS), 이소옥틸 살리실레이트 또는 호모살레이트 (과솔 HMS, 네오 헬리오펜 HMS); 트리아진 유도체, 예컨대 에틸헥실 트리아진 (유비놀(Uvinul, 등록상표) T-150), 디에틸헥실 부타미도 트리아진 (유바솔브(Uvasorb, 등록상표) HEB), 비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐 트리아진 (티노솔브(Tinosorb, 등록상표) S) 또는 트리스-비페닐 트리아진 (2,4,6-트리스(비페닐-4-일)-1,3,5-트리아진, 티노솔브 A2B); 벤조트리아졸 유도체, 예컨대 메틸렌 비스-벤조트리아졸릴 테트라메틸부틸페놀 (티노솔브 M); 캡슐화된 UV-필터, 예컨대 캡슐화된 에틸헥실 메톡시신나메이트 (유솔렉스(Eusolex, 등록상표) UV-필); 아미노 치환된 히드록시벤조페논, 예컨대 디에틸아미노 히드록시벤조일 헥실 벤조에이트 (아미노벤조페논, 유비놀 A Plus); 벤조옥사졸-유도체, 예를 들어 2,4-비스-[5-1(디메틸프로필)벤조옥사졸-2-일-(4-페닐)-이미노]-6-(2-에틸헥실)-이미노-1,3,5-트리아진 (유바솔브 K2A); 페닐렌-1,4-비스-벤즈이미다졸설펜산 또는 이의 염, 예컨대 디나트륨 페닐 디벤즈이미다졸 테트라설펜네이트 (2,2-(1,4-페닐렌)비스-(1H-벤즈이미다졸-4,6-디설펜산, 네오 헬리펜 AP); 1,1'-(1,4-피페라진디일)비스[1-[4-(디에틸아미노)-2-히드록시벤조일]페닐]-메타논 (CAS 번호 919803-06-6)뿐만 아니라 비스(부틸벤조에이트) 디아미노트리아진 아미노프로필트리실록산 (CAS 번호 207562-42-3)을 포함한다.

[0100] 무기 UV-필터 물질은 안료, 예를 들어 미세미립자 산화 아연 또는 이산화 티타늄 (예를 들어, 과솔 TX로 시판됨)과 같은 안료를 포함한다. 용어 "미세미립자"는 약 5 nm 내지 약 200 nm, 특히 약 15 nm 내지 약 100 nm의 입자 크기를 지칭한다. 입자는 또한 다른 금속 산화물, 예를 들어 산화 알루미늄 또는 산화 지르코늄 또는 유기 코팅, 예를 들어 폴리올, 메치콘, 알루미늄 스테아레이트, 알킬 실란에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 코팅은 당 업계에 잘 알려져 있다.

[0101] 본 발명에 따른 화장품 조성물에 혼입되는 바람직한 UVB-필터 물질은 폴리실리콘-15, 페닐벤즈이미다졸 설펜산, 옥토크릴렌, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 에틸 헥실살리실레이트, 트리스-비페닐 트리아진 및/또는 호모살레이트를 포함한다.

[0102] 본 발명에 따른 화장품 조성물에 혼입되는 바람직한 광대역 UV-필터 물질은 비대칭 s-트리아진 유도체, 예컨대 특히 비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐 트리아진, 특정 벤조페논, 예를 들어 2-히드록시-4-메톡시-벤조페논, 메틸렌 비스-벤조트리아졸릴 테트라메틸부틸페놀 및/또는 이산화 티타늄을 포함한다.

[0103] 본 발명에 따른 화장 조성물에 혼입되는 바람직한 UVA-필터 물질은 부틸 메톡시디벤조일메탄, 디에틸아미노 히드록시벤조일 헥실 벤조에이트, 2,4-비스-[5-1(디메틸프로필)벤조옥사졸-2-일-(4-페닐)-이미노]-6-(2-에틸헥실)-이미노-1,3,5-트리아진 및/또는 디나트륨 페닐 디벤즈이미다졸 테트라설펜네이트, 특히 부틸 메톡시디벤조일메탄 및/또는 디에틸아미노 히드록시벤조일 헥실 벤조에이트를 포함한다.

[0104] 국소용 선스크린 에멀전이 부틸 메톡시디벤조일메탄을 포함하는 경우, 이들은 유리하게는 부틸 메톡시디벤조일메탄에 대한 하나 이상의 적합한 광 안정제를 추가로 함유한다. 부틸 메톡시디벤조일메탄을 광 안정화할 수 있는 것으로 당업자에게 공지된 상기 열거된 특정 UV-필터 이외에, 추가의 예시적인 광 안정제는 폴리에스테르 8 (폴리크릴렌(Polycrylene, 등록상표)); 메톡시크릴렌 (솔라스테이(Solastay)); 디에틸헥실 시링일리텐 말로네이트 (옥시넥스(Oxyne) ST 액체); 디에틸헥실 나프탈레이트 (코라판(Corapan) TQ) 및 벤조트리아졸릴 도데실 p-크레졸 (티노가드(Tinogard, 등록상표) TL)을 포함하고 이에 제한되지 않는다. 이러한 광 안정제에 대한 개요는 예를 들어 본원에 참고로 포함된 문헌 [SPF Boosters & Photostability of Ultraviolet Filters', HAPPI, October 2007, p. 77-83]에 주어지고 있다. 이들 광 안정제는 일반적으로 국소용 선스크린 에멀전의 총 중량에 대해 0.05 내지 10 중량%의 양으로 사용된다.

[0105] 존재하는 경우, UV-필터 물질의 양 (즉, 화장품 조성물에 존재하는 모든 UV-필터 물질의 합)은 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 0.1 내지 40 중량%의 범위, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 20 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 0.5 내지 15 중량%의 범위에서 선택된다.

[0106] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 조성물은, 바람직하게는 예를 들어 이사틴, 알록산, 닌히드린, 글리세르알데히드, 메소타르타르 알데히드, 글루타르알데히드, 에리스룰로스, FR-2,466,492 및 WO 97/35842에 기재된 피라졸린-4,5-디온 유도체, EP-903,342에 기재된 디히드록시아세톤(DHA) 또는 4,4-디히드록시-피라졸린-5-원 유도체와 같은 모노- 또는 폴리카르보닐 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 셀프-태닝제를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, DHA 및/또는 에리스룰로스 (D- 또는 L- 형태 또는 라세미체), 특히 에리스룰로스이다.

- [0107] DHA는 유리 형태 및/또는 캡슐화된 형태, 예를 들어 특허 WO 97/25970에 기술된 리포솜과 같은 지질 소포에 캡슐화된 형태로 사용될 수 있다.
- [0108] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 또한 하나 이상의 합성 또는 천연 직접 염료 및/또는 하나 이상의 인돌 유도체, 예컨대 EP-425,324 및 EP-456,545에 기재된 것들 및/또는 하나 이상의 피부 착색을 위한 합성 또는 천연 제제를 함유할 수 있다.
- [0109] 용어 "피부 착색을 위한 제제"는 물로, 그리고 용제를 사용하여 제거되지 않고, 계면 활성제를 포함하는 용액으로 문지르거나 세척하는 것을 견딜 수 있는, 피부에 대해 특이적인 친화성을 가지며 지속성 및 비피복성 (즉, 피부를 불투명하게 하는 경향이 없음) 착색을 부여하는 임의의 화합물을 의미한다. 따라서, 이런 지속되는 착색은, 예를 들어 메이크업 안료에 의해 기여되는 오래가지 못하는 표면의 착색과 구별된다.
- [0110] 추가의 착색제는 예를 들어 식물 추출물, 예를 들어, EP-971,683에 기재된 것과 같은 페로카르푸스 산탈리누스 (*Pterocarpus santalinus*), 페로카르푸스 오선(*Pterocarpus osun*), 페로카르푸스 소옥시(*Pterocarpus soyauxii*), 페로카르푸스 에리나서스(*Pterocarpus erinaceus*), 페로카르푸스 인디커스(*Pterocarpus indicus*) 또는 바피아 니티다(*Baphia nitida*)와 같은 페로카르푸스(*Pterocarpus*) 속 및 바피아(*Baphia*) 속의 "불용성" 레드우드 추출물과 같은 식물 추출물 중에서 선택될 수 있다.
- [0111] 착색제는 또한 개별 입자의 평균 크기가 100 nm 미만인 산화철 나노 안료일 수 있으며, 예를 들어 EP-966,953에 기재된 것들이다.
- [0112] 존재하는 경우, 본 발명에 따른 조성물에서 이러한 추가의 셀프-태닝제(들)의 총량은 일반적으로 조성물의 총 중량에 대해 0.1 중량% 내지 20 중량%, 바람직하게는 조성물의 총 중량에 대하여 0.2 중량% 내지 8 중량%의 범위 비율로 선택된다.
- [0113] 본 발명에 따른 화장품 또는 약학 조성물은 폴리실리콘-15, 페닐벤즈이미다졸 설펜산, 3-벤질리덴 캄페, 옥토크릴렌, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 에틸 헥실살리실레이트, 호모살레이트, 산화 아연, 비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐 트리아진, 메틸렌 비스-벤조트리아졸릴 테트라메틸부틸페놀, 이산화티탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 에리스룰로스, 칼륨 세틸 포스페이트, 토크페롤 및/또는 토크페롤 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 추가로 포함함이 특히 바람직하다.
- [0114] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 용매 또는 지방 물질 중 현탁액 또는 분산액의 형태일 수 있거나, 대안적으로 에멀전 또는 마이크로 에멀전 (특히 수중유(O/W) 또는 유중수(W/O) 유형, 수중 실리콘(Si/W) 또는 실리콘중 수(W/Si) 유형, PIT-에멀전, 다중 에멀전 (예: 유중수 오일(O/W/O) 또는 수중유 수(W/O/W) 유형), 피커링 에멀전, 히드로 겔, 알콜 겔, 리포 겔, 단상 또는 다상 용액 또는 수포 분산액 또는 기타 마스크 또는 스프레이같이 펜으로 적용할 수도 있는 일반적인 형태일 수 있다.
- [0115] 화장품 조성물이 에멀전, 예컨대 특히 O/W, W/O, Si/W, W/Si, O/W/O, W/O/W 다중 또는 피커링 에멀전인 경우, 이러한 화장품용 에멀전에 존재하는 유상의 양은 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 10 중량% 이상, 예컨대 10 내지 60 중량%의 범위, 바람직하게는 15 내지 50 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 15 내지 40 중량%의 범위이다.
- [0116] 일 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 조성물은 유리하게는 O/W 유화제의 존재하에 수성 상에 분산된 유상을 포함하는 수중유 (O/W) 에멀전 형태이다. 이러한 O/W 에멀전의 제조는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0117] 본 발명에 따른 화장품 조성물이 O/W 에멀전인 경우, 이는 유리하게는 글리세릴 스테아레이트 시트레이트, 글리세릴 스테아레이트 SE (자체-유화), 스테아르 산, 스테아르 산의 염, 폴리글리세릴-3-메틸글리코세디스테아레이트의 목록으로부터 선택된 하나 이상의 O/W- 또는 Si/W- 유화제를 함유한다. 추가로 적합한 유화제는 포스페이트 에스테르 및 이의 염, 예컨대 세틸 포스페이트 (예를 들어, 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드(DSM Nutritional Products Ltd.)의 암피졸(Amphisol, 등록상표) A), 디에탄올아민 세틸 포스페이트 (예를 들어, 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드의 암피졸 DEA), 포타슘 세틸 포스페이트 (예를 들어, 디에스엠 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드의 암피졸 K), 소듐 세테아릴설페이트, 소듐 글리세릴 올레에이트 포스페이트, 수소화된 식물성 글리세리드 포스페이트 및 이들의 혼합물이다. 추가로 적합한 유화제는 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 이소스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 세테아릴 글루코시드, 라우릴 글루코시드, 데실 글루코시드, 나트륨 스테아로일 글루타메이트, 수크로오스 폴리스테아레이트 및 수화된 폴리이소부텐이다. 또한, 하나 이상의 합성 중합체가 유화제로서 사용될 수 있다. 예를 들면, PVP 에이코센 공중합체,

아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 교차중합체 및 이들의 혼합물이다.

- [0118] 하나 이상의 O/W, 각각 Si/W 유화제는 화장품 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 0.5 내지 10 중량%, 특히 0.5 내지 6 중량%의 범위, 예컨대 보다 특히 0.5 내지 5 중량%의 범위, 예컨대 가장 특히 1 내지 4 중량%의 범위로 사용된다.
- [0119] 본 발명에 따른 화장품 조성물에 사용되는 특히 적합한 O/W 유화제는 유리하게는 C8-10 알킬 에틸 포스페이트, C9-15 알킬 포스페이트, 세테아레스-2 포스페이트, 세테아레스-5 포스페이트, 세테트-8 포스페이트, 세테트-10 포스페이트, 세틸 포스페이트, C6-10 파레트-4 포스페이트, C12-15 파레트-2 포스페이트, C12-15 파레트-3 포스페이트, DEA-세테아레스-2 포스페이트, DEA-세틸 포스페이트, DEA-올레스-3 포스페이트, 칼륨 세틸 포스페이트, 데세트-4 포스페이트, 데세트-6 포스페이트 및 트리라우레스-4 포스페이트와 같은 포스페이트 에스테르 유화제를 포함한다.
- [0120] 본 발명에 따른 화장품 조성물에 사용되는 특히 적합한 O/W 유화제는 칼륨 세틸 포스페이트, 예를 들어 디에스 엠 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드 카이저라우스트(Kaiseraugst)에서 시판하는 암피줄 K이다.
- [0121] 다른 특정 적합한 부류의 O/W 유화제는 올리브 오일로부터 유도된 비이온성 자기-유화 시스템, 예를 들어 상표명 올리브엠(OLIVEM) 1000으로 시판되는 (INCI 명칭) 세테아릴 올리베이트 및 소르비탄 올리베이트 (화학 성분: 소르비탄 에스테르 및 올리브 오일 지방산의 세테아릴 에스테르)으로 알려진 시스템이다.
- [0122] 하나의 특정 실시양태에서, 본 발명은 O/W 유화제의 존재하에 (O/W 유화제는 칼륨 세틸 포스페이트이다) 수상에 분산된 유상을 포함하는 O/W 에멀전의 형태로 본원에 제공된 모든 정의 및 선호를 갖는 화장품 조성물에 관한 것이다. 이러한 O/W 에멀전에서 유상의 양은 바람직하게는 10 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 10 내지 60 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 15 내지 50 중량%의 범위, 예컨대 15 내지 40 중량%의 범위이다.
- [0123] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 일반적으로 3 내지 10 범위의 pH, 바람직하게는 4 내지 8 범위의 pH, 가장 바람직하게는 4 내지 7.5 범위의 pH를 갖는다. 당 업계의 표준 방법에 따라 적절한 산, 예컨대 시트르산, 또는 염기, 예컨대 수산화 나트륨 (예를 들어 수용액), 트리에탄올아민 (TEA Care), 트로메타민 (Trizma Base) 및 아미노메틸 프로판올 (AMP-Ultra PC 2000)로 원하는 대로 pH를 쉽게 조정할 수 있다.
- [0124] 본 발명에 따른 화합물의 추가로 적합한 용도는 약학적 용도를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은, 이를 필요로 하는 환자에서 바실러스 서브틸리스, 프로피오니박테리움 아크네스 및/또는 스탕필로코쿠스 아우레우스를 억제/사멸시키는 것이 바람직한 임의의 장애 및 질병의 치료, 방지 및/또는 예방을 위한 약학 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 화합물은 국소, 경구 및 비경구로 제한되지 않고 적용될 수 있다.
- [0125] 하기의 비 제한적인 실시예를 참조하여 본 발명을 추가로 설명하는데, 달리 명시되지 않는 한 모든 백분율은 총 중량을 기준으로 중량부이다.

[0126] 실험 부분

[0127] 일반 정보

[0128] 약어:

[0129]	AA	아미노산
[0130]	Arg	아르기닌
[0131]	Boc	tert-부틸옥시카르보닐
[0132]	Dab	2,4 디아미노부티르산
[0133]	DCM	디클로로메탄
[0134]	DIPEA	N, N-디이소프로필에틸아민
[0135]	DMAP	N, N-디메틸아미노피리딘
[0136]	DMF	디메틸포름아미드
[0137]	Fmoc	플루오레닐메톡시카르보닐
[0138]	Gly	글리신

[0139]	His	히스티딘
[0140]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0141]	IPE	디이소프로필 에테르
[0142]	NaphAla	나프틸알라닌
[0143]	PhBu	4-페닐 부티르산
[0144]	Phe	페닐알라닌
[0145]	TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0146]	TCTU	2-(2-피리딘-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0147]	TFA	트리플루오로아세트산
[0148]	TIPS	트라이소프로필실란
[0149]	Trp	트립토판
[0150]	Trt	트리틸

[0151] 분취용 HPLC 정제: 그롬 사피르(Grom Saphir) 110 C18 10 μm 50 \times 300 mm² 분취 컬럼 및 220 및 254 nm에서 작동하는 워터스(Waters) 2487 이중 파장 UV-Vis 검출기를 사용하여 워터스 2767 샘플 매니저 및 워터스 FCI1 자동 분획 수집기가 장착된 워터스 고성능 액체 크로마토그래피 LC-2525에서 수행하였다.

[0152] H₂O + 0.07 % TFA (A' 상) 및 MeCN + 0.07 % TFA (B' 상)을 55 mL/분의 유량으로 용리액으로 사용하였다.

[0153] 합성 전략

[0154] 비치환된 아미드는 고체상 합성 접근법을 사용하여 링크(link) 링커(linker) 아미드 수지상에서 제조되었다. 측쇄 보호기의 동시 절단 및 수지에 대한 부착 후, 크루드 펩티드는 분취용 HPLC에 의해 정제된다.

[0155] 치환된 아미드를 유리 산을 갖는 사슬 보호된 펩티드로서 2-클로로 트리틸 수지 측에서 제조하여 상응하는 아민과 커플링하여 용액에 측쇄 보호된 시험 항목을 제공하고 이는 탈보호되고 HPLC에 의해 완전히 정제되었다.

[0156] 제조

[0157] 1. 유리 아미드:

[0158] 일반적인 절차: 약 2.0 g Fmoc-라미지-수지 (약 0.5 mmol/g 로딩)를 펩티드 합성기 반응 튜브에 넣고 서열을 펩티드 합성기에 조립한다. 각각의 Fmoc-아미노산 1.25 당량 (측쇄 작용기는 존재하는 경우 Boc/Pbf/Trt로 보호됨)은 TBTU 1.25 당량 및 DIPEA 3 당량으로 성장하는 펩티드 사슬에 커플링된다. Fmoc 보호기는 4 메틸 피페리딘으로 제거된다. 페닐부티르산 또는 이의 유도체는 표준 펩티드 커플링 절차를 사용하여 펩티드 상에 커플링된다.

[0159] 완전히 조립된 펩티드는 25.8 mL의 TFA/TIPS/DCM = 22.5/0.8/2.5 혼합물 (v/v)로 수지로부터 절단된다. 상기 크루드 펩티드는 상기 용액을 200mL의 IPE/헥산 = 1/1 (v/v)에 첨가함으로써 침전된다. 침전물은 분취용 HPLC에 의해 직접 정제된다. 액상의 산성 개질제는 원하는 염 형태 (I-c의 경우 아세트산, 다른 모든 경우의 TFA)와 일치한다.

표 2

[0160]	엔트리	시퀀스	양, 수율
	I-a	PhBu-His-D-Phe-Arg-L-2NaphAla-NH ₂ *2TFA	425 mg (41%)
	I-b	PhBu-His-D-Phe-Arg-D-2NaphAla-NH ₂ *2TFA	307 mg (31 %)
	I-c	4-MeO-PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH ₂ x 2 AcOH	386 mg (13%)
	I-e	PhBu-His-D-Phe-Dab-Trp-NH ₂ *2TFA	374 mg (37%)

[0161] 2. 치환된 아미드:

[0162] 일반적인 절차: 약 2g의 2-클로로-트리틸-수지 (제 1 아미노산 약 0.5mmol/g가 로딩됨)를 펩티드 합성기 반응 튜브에 넣고 서열을 펩티드 합성기에서 조립한다. 각각의 Fmoc-아미노산 1.25 당량 (측쇄 작용기는 존재하는 경우 Boc/Pbf/Trt로 보호됨)은 TBTU 1.25 당량 및 DIPEA 3 당량으로 성장하는 펩티드 사슬에 커플링된다. Fmoc 보호기는 4 메틸 피페리딘으로 제거된다. 페닐부티르산은 표준 펩티드 커플링 절차를 사용하여 펩티드 상에 커플링된다.

[0163] 완전히 조립된 펩티드는 0.1% TFA를 함유하는 20 ml의 DCM 3회로 수지로부터 절단된다. 합한 DCM 부분을 분별 깔때기에서 합하고 중성으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 모든 휘발성 화합물을 진공에서 제거하였다. 크루드 펩티드는 0℃에서 2,4,6-트리메틸피리딘 3 당량, TPTU 1 당량 및 아민 1.1 당량을 사용하여 주의하여 커플링된다. 규칙적인 수성 워크 업 (NaHCO₃, KHSO₄, NaCl)에 이어, TFA/TIPS/DCM = 22.5/0.8/2.5 혼합물 (v/v)로 모든 측쇄 보호기를 제거하고 용액을 IPE/Hexan = 1/1 (v/v)에 첨가하여 침전시킨다. 침전물은 분취용 HPLC에 의해 직접 정제된다.

표 3

엔트리	시퀀스	양, 수율
I-d	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-N(Propyl) ₂ *2TFA	262 mg (33%)
I-f	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Bn *2TFA	209 mg (11%)
I-g	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Octyl *2TFA	279 mg (28%)
I-h	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH *2TFA	227 mg (18%)

[0165] 3. 항균 활성:

[0166] 펩티드는 400 ppm에서 배양 배지에 용해된다. 미생물 배지 단독의 대조군 및 미생물 배지에서 직접 5% (v/v)로 제조된 페노닙 (Penonip, 등록상표)으로 구성된 대조군을 사용하였다.

[0167] 각 생성물의 최소 억제 농도의 결정은 96-웰 플레이트에 적합한 액체 매질 방법에 따라 수행된다.

[0168] 최소 억제 농도 (MIC)를 결정하기 위해, 펩티드를 액체 배양 배지에서 직접 연속 희석 (8 희석의 경우 1/2에서 1/2)으로 시험하여 마이크로 플레이트 96 웰에서 박테리아의 성장을 유리하게 한다. 이어서, 각 희석 점은, 스타필로코쿠스 아우레우스 (ATCC 6538)의 경우 웰당 약 7x10⁵ cfu/ml, 프로피오니박테리움 아크네스 (ATCC 11827)의 경우 웰당 5.5x10⁵ cfu/ml 및 바실러스 서브틸리스 (ATCC 6633)의 경우 웰당 1.2x10⁵ cfu/ml의 각 균주로 오염된다. 마지막으로, 플레이트는 각 균주의 호흡 유형을 고려하여 32.5℃ ± 2.5℃에서 48시간 동안 배양된다.

[0169] 48 시간의 배양 시간 종료시 혼탁도의 유무는 미생물 성장 상태를 나타낸다. 박테리아 성장의 부재에 상응하는 마지막 희석은 고려되는 미생물 균주에 대한 최소 억제 농도 (MIC)로 간주된다. 연구 결과는 다음 표에 나와 있다.

표 4

[0170] MIC 값

#	펩티드	바실러스 서브틸리스	스타필로코쿠스 아우레우스	프로피오니박테리움 아크네스
I-a	PhBu-His-D-Phe-Arg-L-2NaphAla-NH ₂ *2TFA	62.5 ppm	125 ppm	500 ppm
I-b	PhBu-His-D-Phe-Arg-D-2NaphAla-NH ₂ *2TFA	100 ppm	-	400 ppm
I-c	4-MeO-PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH ₂ x 2 AcOH	200 ppm	-	-
I-d	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-N(프로필) ₂ *2TFA	15.6 ppm	31.3 ppm	125 ppm
I-e	PhBu-His-D-Phe-Dab-Trp-NH ₂ *2TFA	400 ppm	-	-
I-f	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Bn*2TFA	252 ppm	400 ppm	-
I-g	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-Octyl *2TFA	252 ppm	200 ppm	-
I-h	PhBu-His-D-Phe-Arg-Trp-NH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ OH *2TFA	317 ppm	-	-
	페노닙	790 ppm	630 ppm	630 ppm

[0171] 알 수 있는 바와 같이, 모든 펩티드는 바실러스 서브틸리스에 대해 상당한 항균 활성을 나타냈으며, 이는 잘 알려진 화장품용 항균제인 페노립의 것보다 훨씬 우수하다. 일부 펩티드는 또한 프로피오니박테리움 아크네스 및 /또는 스탕필로코쿠스 아우레우스의 성장을 (선택적으로) 억제하였다.

[0172] **화장품 조성**

[0173] 표 5는 예시적인 O/W 에멀전을 개략적으로 나타내며, 여기서 표 1에 요약된 바와 같은 (I-h)의 군으로부터 선택된 하나의 화합물은 지시된 양으로 포함된다.

표 5

예시적인 O/W 에멀전

[0174]

O/W 에멀전	1	2	3	4	5	6	7	8
글리세릴 스테아레이트	2.5	2	1.2	1			1	1
PEG-40 스테아레이트	1							
PEG-100 스테아레이트		2.5						1
세테아레스-20					1			
글리세릴 스테아레이트 시트레이트						0.5		
칼륨 세틸 포스페이트							3	1.5
스테아르산			2.5	3				
세테아릴 알코올	4			2			2	
스테아릴 알코올		2	1					
세틸 알코올			1	1				0.5
아크릴레이트/C ₁₀₋₃₀ 알킬 아크릴레이트 교차 중합체				0.2	0.2	0.4	0.2	
카보머	0.1		0.2					
잔탄 겔		0.3						0.3
C ₁₂₋₁₅ 알킬 벤조에이트	5			2	5	5	10	5
페트로라텀	5		3					
부틸렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트		4	2		9			9
수소화된 폴리데센			3		2			2
카프릴릭/카프릭 트리글리세리드	1	3		5		5	5	
시클로메치콘		5	2			10		
메틸프로판디올	2				3			3
글리세린	4	7	3	4	3		5	3
그리세릴 글루코시드	3.5	3	1	1	2			2
알코올 데나트	1	3	0.5	10	4	8		4
부틸렌 글리콜			3					
아스코르빌글루코시드		0.5		1.0		1.5		0.1
유비퀴논 (코엔자임 10)	0.1		0.05				0.01	
히알루론산					0.2			
비사보롤	0.5						0.2	
이소트리테실살리실레이트			1	3	5	2	3	5
(I-a) 내지 (I-h)의 군으로부터 선택된 화합물	0.001	0.25	0.0001	0.05	0.1	0.0003	0.03	0.002
디부틸 아디페이트	1.5	3						
디이소프로필 세바케이트		1	1	2	3			
에틸헥시 벤조에이트						0.75	1.5	1
이산화 티타늄 (파울 TX)			0.5	2				
메틸렌 비스-벤조트리아조일 테트라메틸부틸페놀			0.5	4		6		2
에틸헥시 메톡시신나메이트					2			
페닐벤즈이미다졸 설펜산				2		2	2	
부틸 메톡시디벤조일메탄		1		2	2	3	3	3
메틸벤질리텐 캄퍼					2	3		
옥토크릴렌		5				2	10	

폴리실리콘-15				2		3		
에틸헥시 살리실레이트					5			
호모살레이트			4		2			
비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐트리아진		1.5						2
에리스롤로오스				1			1	
디히드록시아세토페논	1						0.5	0.5
실리카	1		2.5			0.5		
실리카 & 메치콘		4		1	2.5			
메틸 메타크릴레이트 교차중합체				1			2	
이나트륨 EDTA	0.1					0.5		
향기, 방부제	q.s.							
수산화 나트륨	q.s.							
물	Ad 100							