(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월04일
(11) 등록번호 10-2285933
(24) 등록일자 2021년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) *A61K 38/08* (2019.01)
A61K 8/64 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/08 (2019.01)
(21) 출원번호 10-2015-7017982
(22) 출원일자(국제) 2013년12월03일
심사청구일자 2018년11월30일
(85) 번역문제출일자 2015년07월03일
(65) 공개번호 10-2015-0090922
(43) 공개일자 2015년08월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/075401
(87) 국제공개번호 WO 2014/086785
국제공개일자 2014년06월12일
(30) 우선권주장
12382484.9 2012년12월05일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020110125247 A
KR1020120105450 A
US20060069049 A1
WO2004101607 A2

(73) 특허권자
루브리졸 어드밴스드 머티어리얼스, 인코포레이티드
미국 오하이오 클리브랜드 브렉스빌 로드 9911 (우:44141-3247)
(72) 발명자
반 덴 네스트, 윔
스페인 이-08800 빌라바 아이 라 젤트루 바호스 1 33 마르쿠스 델 두에로
카레노 세라이마, 크리스티나
스페인 이-08015 바르셀로나 2 3 27 칼라브리아
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **피부, 모발 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리에 유용한 화합물 및 이들의 미용적 또는 약제학적 조성물**

(57) 요 약

하기 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염, 이들을 포함하는 미용적 및/또는 약제학적 조성물, 및 의약에서의 및 피부, 모발 및/또는 점막 특히, 피부의 노화 및 광노화의 치료 및/또는 관리에서의 이의 용도:

$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

(52) CPC특허분류
A61K 8/64 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
(72) 발명자
델가도 곤잘레츠, 라켈
스페인 이-08850 가바 엔 17-폴. 카미 랄 씨/ 이삭 페랄

페레르 몬티엘, 안토니오 빈센트
스페인 이-03540 알리칸테 아브다, 안살도 4 브로크-와이 2 엔 이에스씨. 3

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염:

R_1-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-R_2 (I)

상기 식에서,

AA_1는 -Tyr-이며;

AA_2는 -Asn-, -His-, -Tyr- 및 -Glu-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며;

AA_3는 -Lys-, -Ser- 및 -Pro-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며;

AA_4는 -Gly-, -Leu-, -Lys- 및 -His-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며;

AA_5는 -Gln-이며;

AA_6는 -Val-이며;

R_1은 H 및 R_5-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R_5는 H 및 비치환된 알킬 라디칼 C_1-C_{24}에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

R_2는 -NR_3R_4 및 -OR_3에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H 및 비치환된 알킬 라디칼 C_1-C_{24}에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

R_1 또는 R_2는 α-아미노산이 아니다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, R_1이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Asn-이고, AA_3은 -L-Lys-이고, AA_4는 -Gly-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 -NR_3R_4 및 -OR_3에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, R_1이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Glu-이고, AA_3은 -L-Lys-이고, AA_4는 -L-Leu-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 -NR_3R_4 및 -OR_3에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, R_1이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Glu-이고, AA_3은 -L-Ser-이고, AA_4는 -L-Lys-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 -NR_3R_4 및 -OR_3에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸,

헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 허용되는 염을 적어도 하나의 미용학적으로 허용되는 부형제 또는 애주번트와 함께 포함하는 미용적 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 허용되는 염이 리포좀, 혼합된 리포좀, 올레오좀 (oleosome), 니오좀(niosome), 에토좀(ethosome), 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자, 고체 지질 나노입자, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로덱스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(millisphere), 마이크로스피어(microsphere), 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere), 밀리캡슐(millicapsule), 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼에 의해 형성된 군으로부터 선택된 미용학적으로 허용되는 전달 시스템 또는 지속된 방출 시스템으로 혼입되거나, 탤크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린에 의해 형성된 군으로부터 선택된 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체 상에 흡착되는 미용적 조성물.

청구항 8

제 6항에 있어서, 상기 조성물이 크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼 (balsam), 포움 (foam), 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알콜 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 샴푸, 컨디셔너(conditioner), 세럼(serum), 폴리사카라이드 필름, 연고, 무스(mousse), 포마드(pomade), 파우더, 막대, 연필, 스프레이, 에어로졸, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 당코팅된 정제, 정제, 환약, 파우더, 과립, 츄잉 검, 용액, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭서, 젤리 및 젤라틴에 의해 형성된 군으로부터 선택된 제형에 존재하는 미용적 조성물.

청구항 9

제 6항에 있어서, 상기 조성물이 또한 DNA 보호제, DNA 복구제, 줄기 세포 보호제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 제제, 항콜린제, 근수축을 억제하는 제제, 노화방지제, 항-주름 제제, 발한억제제(antiperspirant agent), 항-염증제 또는 진통제, 항-가려움제, 진정제, 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 아세틸콜린에스테라제의 억제제, 피부 이완제, 멜라닌 합성 자극제 또는 억제제, 미백제 또는 탈색제, 전색소침착 제제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5α-환원효소 억제제, 리실- 또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 또는 대기오염에 대한 제제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-당화 제제, 탈독소화제, 항히스타민 제제, 항바이러스 제제, 항기생충 제제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시 산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료, 착색제, 염료, 생체중합체 (biopolymer), 젤화 중합체, 증점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 처진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 제제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 제제 또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 제제, 콜라겐 합성-자극제, 엘라스틴 합성-자극제, 데코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤페론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-자극제, 아쿠아포린 패밀리의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 시르투인-활성화제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분의 합성을 자극하는 제제, 세라마이드, 지방산, 콜라겐 분해를 억제하는 제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제하는 제제, 엘라스틴 분해를 억제하는 제제, 세린 프로테아제를 억제하는 제제, 섬유아세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 증식을 자극하는 제제, 지방세포 증식을 자극하는 제제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 분화를 자극하는 제제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 제제, 항과다각화증 제제, 면포용해 제제(comedolytic agent), 항-건선 제제, 안정제, 민감성 피부의 치료 또는 관리 제제, 퍼밍 제제(firming agent), 항-임신선 제제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 제제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 제제, 지방생성 제제, PGC-1α 발현을 조절하는 제제, PPARγ의 활성을 조절하는 제제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는

제제, 항-셀룰라이트 제제, PAR-2 활성을 억제하는 제제, 치유를 자극하는 제제, 공동애주번트(coadjuvant) 치유 제제, 재상피화를 자극하는 제제, 공동애주번트 재상피화 제제, 사이토킨 성장인자, 모세혈관 순환 또는 미세순환에 작용하는 제제, 혈관형성을 자극하는 제제, 혈관 투과성을 억제하는 제제, 정맥강화제, 세포 대사에 작용하는 제제, 진피-표피 이음부를 개선시키는 제제, 모발 성장을 유도하는 제제, 모발 성장 억제 또는 지연 제제, 탈모를 지연시키는 제제, 보존제, 방향제, 화장품 또는 흡수제 또는 체취-차폐 데오도란트, 킬레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 제제, 무기염, 세포 추출물, 자외선 A 또는 B 또는 적외선 A에 대해 활성인 유기 또는 무기 광보호제 및 선스크린, 또는 이의 혼합물에 의해 형성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 미용학적으로 허용되는 성분을 포함하는 미용적 조성물.

청구항 10

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

피부, 모발 또는 점막의 미용학적, 비-치료적 처치 또는 관리를 위한 제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 허용되는 염을 포함하는 미용적 조성물.

청구항 12

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 피부 위축, 주름, 및 탈모 중 적어도 하나의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 세포 노화의 예방 또는 지연, 또는 세포 수명의 증가에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, DNA의 보호 또는 손상된 DNA의 복구에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, FOXO ("포크헤드 전사 인자" 서브클래스 O)에 의해 조절되는 단백질 발현의 자극에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 세포 아폽토시스의 조절에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제 1항 및 제 3항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 염증 치료에 사용하기 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제 9항에 있어서, 미용학적으로 허용되는 성분이 아세틸 테트라펩티드-40 또는 사카라이드 아이소머레이트인 미용적 조성물.

청구항 19

제 12항에 있어서, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 애주번트를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 리포좀, 혼합된 리포좀, 올레오좀 (oleosome), 니오좀(niosome), 에토좀(ethosome), 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자, 고체 지질 나노입자, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로덱스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(millisphere), 마이크로스피어(microsphere), 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere), 밀리캡슐(millicapsule), 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼에 의해 형성된 군으로부터 선택된 약제학적으로 허용되는 전달 시스템 또는 지속된 방출 시스템으로 혼입되거나, 탤크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린에 의해 형성된 군으로부터 선택된 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체 상에 흡착되는 약제학적 조성물.

청구항 21

제 19항에 있어서, 상기 조성물이 크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼 (balsam), 포움 (foam), 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알콜 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 샴푸, 컨디셔너(conditioner), 세럼(serum), 폴리사카라이드 필름, 연고, 무스(mousse), 포마드(pomade), 파우더, 막대, 연필, 스프레이, 에어로졸, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 당코팅된 정제, 정제, 환약, 파우더, 과립, 츄잉 검, 용액, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭서, 젤리 및 젤라틴에 의해 형성된 군으로부터 선택된 제형에 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제 19항에 있어서, 상기 조성물이 또한 DNA 보호제, DNA 복구제, 줄기 세포 보호제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 제제, 항콜린제, 근수축을 억제하는 제제, 노화방지제, 항-주름 제제, 발한억제제(antiperspirant agent), 항-염증제 또는 진통제, 항-가려움제, 진정제, 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 아세틸콜린에스테라제의 억제제, 피부 이완제, 멜라닌 합성 자극제 또는 억제제, 미백제 또는 탈색제, 전색소침착 제제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5α-환원효소 억제제, 리실- 또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 또는 대기오염에 대한 제제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-당화 제제, 탈독소화제, 항히스타민 제제, 항바이러스 제제, 항기생충 제제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시 산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료, 착색제, 염료, 생체중합체 (biopolymer), 젤화 중합체, 증점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 처진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 제제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 제제 또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 제제, 콜라겐 합성-자극제, 엘라스틴 합성-자극제, 데코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤페론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-자극제, 아쿠아포린 패밀리의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 시르투인-활성화제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분의 합성을 자극하는 제제, 세라마이드, 지방산, 콜라겐 분해를 억제하는 제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제하는 제제, 엘라스틴 분해를 억제하는 제제, 세린 프로테아제를 억제하는 제제, 섬유아세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 증식을 자극하는 제제, 지방세포 증식을 자극하는 제제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 분화를 자극하는 제제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 제제, 항과다각화증 제제, 면포용해 제제(comedolytic agent), 항-건선 제제, 안정제, 민감성 피부의 치료 또는 관리 제제, 퍼밍 제제(firming agent), 항-임신선 제제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 제제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 제제, 지방생성 제제, PGC-1α 발현을 조절하는 제제, PPARγ의 활성을 조절하는 제제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는 제제, 항-셀룰라이트 제제, PAR-2 활성을 억제하는 제제, 치유를 자극하는 제제, 공동애주번트(coadjuvant) 치유 제제, 재상피화를 자극하는 제제, 공동애주번트 재상피화 제제, 사이토킨 성장인자, 모세혈관 순환 또는 미세순환에 작용하는 제제, 혈관형성을 자극하는 제제, 혈관 투과성을 억제하는 제제, 정맥강화제, 세포 대사에

작용하는 제제, 진피-표피 이음부를 개선시키는 제제, 모발 성장을 유도하는 제제, 모발 성장 억제 또는 지연 제제, 탈모를 지연시키는 제제, 보존제, 방향제, 화장품 또는 흡수제 또는 체취-차폐 데오도란트, 킬레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 제제, 무기염, 세포 추출물, 자외선 A 또는 B 또는 적외선 A에 대해 활성인 유기 또는 무기 광보호제 및 선스크린, 또는 이의 혼합물에 의해 형성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 성분을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 성분이 아세틸 테트라펩티드-40 또는 사카라이드 아이소머레이트인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 DNA 보호 및 복구 과정을 가속화시킬 수 있는 화합물, 및 피부, 모발 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리, 바람직하게는, DNA 손상 특히, 환경적 요인에 의해 야기된 손상 결과인 그러한 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에 유용한 상기 화합물을 함유하는 미용적 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포 노화, 특히 피부 세포 노화는 광범위하게 연구되었다. 세포 노화에서 가장 중요한 인자 중 하나는 세포 내에서 자유 라디칼의 형성 및 축적이다. 자연적 노화는 물론, 공해 또는 자외선 방사와 같은 여러 환경적 인자가 반응성 산소 종 (ROS)의 양을 증가시키고, DNA 안정성을 변경시키고, 세포 기능을 간섭함으로써 피부 세포를 손상시켜 세포 및 조직을 노화시키고, 암 발생 위험을 증가시킬 수 있다.

[0003] DNA 손상이 초래되는 경우, 2개의 상이한 경로는 이러한 손상에 의해 초래된 변경 수준에 따라 활성화될 수 있으며 즉, 세포는 DNA 복구 경로 또는 프로그래밍된 세포 치사 경로 (아폽토시스)를 활성화시킬 수 있다. DNA에 제한된 손상을 복구하거나 매우 손상된 세포의 제어된 치사를 유도하는 세포의 능력은 조직을 보호하고, 유기체의 생존 가망성을 증가시킨다 *[Tran H. et al. "DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein", Science, (2002), 296, 530-534; Kirkwood TB., Austad SN. "Why do we age?", Nature, (2000), 408, 233-238].*

[0004] 아폽토시스 또는 프로그래밍된 세포 치사는 다세포 메카니즘의 발달에서 일반적인 현상이다. 세포는 다양한 자극에 대한 반응으로서 치사되며, 아폽토시스의 경우 세포 치사는 제어되고 조절된 방식으로 발생한다. 이는 아폽토시스를 비제어된 세포 치사가 세포 용해를 초래하는 다른 형태의 괴사와 구분시킨다 *[Wong R., Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, (2011), 30, 1-14].* 아폽토시스의 경우, 세포는 이들 자신의 자살을 유도하는 과정에 활성적으로 참여한다. 일부 상태에 따르면, 아폽토시스는 전사에 의존적이며, "치사 유전자" 예컨대, p53 종양 억제인자 *[Khanna KK., Lavin MF., "Ionizing radiation and UV induction of p53 protein by different pathways in ataxia-telangiectasia cells", Oncogene, (1993), 8, 3307-3312]*, 아폽토시스 유도 유전자 및 일부 사이토킨 *[Le-Niculescu H. et al. "Withdrawal of survival factors results in activation of the JNK pathway in neuronal cells leading to Fas ligand induction and cell death", Mol. Cell. Biol., (1999), 19, 751-763]*의 과다 발현이 요구된다. 그러나, DNA 손상 수준이 매우 높지 않은 경우, 세포 기능은 회복될 수 있으며, DNA 복구 과정이 시작될 것이다 *[Zhou BB., Elledge SJ., "The DNA damage response: putting checkpoints in perspective", Nature, (2000), 408, 433-439].*

[0005] DNA 복구 및 세포 아폽토시스의 가능한 제어 전략 중 하나는 FOXO ("포크헤드 전사 인자" 서브클래스 O) 전사 인자를 거친다. FOXO 전사 인자의 패밀리는 모든 종 중에서 매우 잘 보존되는 단백질의 패밀리이며, 이는 게놈의 온전성의 유지에 관련되어 수명 및 종양 억제에서 중요한 역할을 담당한다 *[Calnan D.R. and Brunet A., "The FoxO code", Oncogene, (2008), 27, 2276-2288].* 포유동물에는 4개의 FOXO 전사 인자 즉, FOXO1, FOXO3, FOXO4 및 FOXO6가 있다. FOXO3a 전사 인자는 대사, 종양 억제, 발달 및 수명과 관련된 주요 기능으로서 일련의 유전자의 발현을 유도한다. 구체적으로, FOXO3a는 특히 손상된 DNA의 복구를 허용하는 유전자 (GADD45, DDB1), 세포 사이클 조절에 관련된 유전자 (p21, p27, 사이클린 G2), 아폽토시스에 관련된 유전자 (BIM-1, bcl-6, Fas, Trail), 산화 스트레스에 대한 세포 보호에 관련된 유전자 (MnSOD, 카탈라제), 글루코스신합성과 관련된 유전자 (PEPCK, 글루코스-6-포스파타제), 혈관신생과 관련된 유전자 (Sprouty2) 또는 세포 분화와 관련된 유전자

(Btg1)의 발현을 유도한다 *[Ogg S. et al. "The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in C. Elegans", Nature, (1997), 389, 994-999; Larsen PL., "Aging and resistance to oxidative damage in Caenorhabditis elegans" Proc Natl Acad Sci USA, (1993), 90, 8905-8909; Tran H. et al. "DNA Repair Pathway Stimulated by the Forkhead Protein Transcription Factor FOXO3a Through the Gadd45 Protein", Science, (2002), 296, 530-534; Brunet A. et al. "Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor", Cell, (1999), 96, 857-868; Murphy C.T., "The search for DAF-16/FOXO transcriptional targets: Approaches and discoveries", Exp Gerontol., (2006), 41(10), 910-21].*

[0006] FOXO3a의 이러한 유전자 발현의 결과 중 하나는 예를 들어, FOXO3a가 인간의 수명과 분명히 연관된다는 점이다; 문헌에는 FOXO3a의 활성화가 웜 C 엘레강스 (worm *C elegans*) *[Dorman J.B. et al. "The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of C elegans", (1995), Genetics, 141, 1399-1406]*, 초파리 *[Clancy D.J. et al. "Extension of Life-Span by Loss of CHICO a Drosophila Insulin Receptor Substrate Protein", (2001), Science, 292, 104-106]* 또는 마우스 *[Holzenberger M. et al. "IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice", Nature, (2003), 421(6919), 182-187]*의 수명 증가를 유도한다고 기술되어 있다.

[0007] 게다가, FOXO3a는 또한 세포 노화의 지연 및 따라서, 노화의 지연에서 중요한 역할을 수행한다 *[Kim H.K. et al. "Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs", J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci., (2005), 60, 4-9]*.

[0008] 종양 발달에서 FOXO 전사 인자의 관계는 또한 과학 문헌에 광범위하게 기술되어 있으며; 모든 FOXO 단백질의 발현이 억제된 동물 모델이 풍부한 흉선 림프종 및 혈관종의 존재를 특징으로 하는 암성 질환을 발달시켰음이 입증되었다 *[Ji-Hye Paik J.H et al. "FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and critical regulators of endothelial cell homeostasis", Cell, (2007), 128(2), 309-323]*. 동일한 방식으로, FOXO 전사 인자 중 일부의 발현 또는 이들의 활성의 억제는 일부 유형의 암 예컨대, 유방암의 발달로 이어질 수 있다 *[Lin H. et al. "Unregulated miR-96 Induces Cell Proliferation in Human Breast Cancer by Downregulating Transcriptional Factor FOXO3a", PLoS ONE, (2010), 5(12), e15797]*.

[0009] 그러나, 활성인 FOXO의 양은 인간 수명 전반에 걸쳐 일정하지 않으며, 시간이 지남에 따라, 불활성의 포스포릴화된 형태로 발견되는 FOXO의 양이 증가한다 *[Kim H.K. et al. "Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs", J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci., (2005), 60, 4-9]*. 이러한 이유로, 시간이 지남에 따라, DNA를 복구하고, 세포 사이클을 조절하고 산화 스트레스에 대하여 세포를 보호하는 유기체의 자연적 능력이 손실되고, 세포 분화, 노화 및 종양 출현이 발생한다.

[0010] 따라서, FOXO에 의해 조절된 단백질 합성을 자극하고 상기 언급된 과정을 개입하는 화합물을 발견할 필요가 있다.

발명의 내용

[0011] 정의

[0012] 본 발명의 이해를 돕기 위해, 본 발명의 문맥에서 사용되는 일부 용어 및 표현의 의미가 포함된다.

[0013] 본 발명의 상황에서, "피부"는 최상층 또는 각질층으로부터 최저층 또는 피하조직까지(이들 층 둘 모두를 포함함) 이를 포함하는 층인 것으로 이해된다. 이들 층은 다양한 유형의 세포, 예를 들어, 특히 각질세포, 섬유아세포, 멜라닌세포, 비만 세포, 뉴론 및/또는 지방세포로 구성된다. 용어 "피부"는 또한 두피를 포함한다.

[0014] "미용적인 비-치료적"의 단서를 수반하지 않을 때 본 명세서의 문맥에서 사용되는 용어 "치료"는 질병 또는 장애를 완화시키거나 제거하거나, 상기 질병 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 감소시키거나 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 투여를 나타낸다. 용어 "치료"는 또한 질병 또는 장애의 생리학적 결과를 완화시키거나 제거하는 것을 포함한다.

[0015] 용어 "치료"가 "미용적인 비-치료적"의 단서를 수반할 때, 이는, 피부, 모발 및/또는 점막의 미용적 특성, 예컨대, 비제한적인 예로, 특히 이들의 수화, 탄성, 견고함, 광택, 색조 또는 질감의 수준을 개선시키기 위한 목적으로 피부, 모발 및/또는 점막으로의 화합물의 적용을 나타낸다. 용어 "관리"는 본 발명에서 피부, 모발 및/또는 점막의 특성의 지속을 나타낸다. 상기 특성은 건강한 대상체는 물론 피부 및/또는 점막의 질병 및/또는 장

애, 예컨대, 비제한적인 예로, 특히 피부 상의 궤양 및 손상, 건선, 피부염, 여드름 또는 장미증을 나타내는 대상체 둘 모두에서 피부, 모발 및/또는 점막의 미용적 치료 및/또는 관리에 의해 개선되거나 유지도록 처리된다.

[0016] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 질병 또는 장애의 출현 전에 질병 또는 장애의 출현 또는 발생을 예방하거나, 지연시키거나, 방해하거나, 피부, 점막 및/또는 모발의 미용적 특징을 개선시키는 본 발명의 화합물의 능력을 나타낸다.

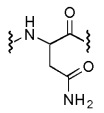
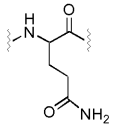
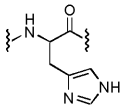
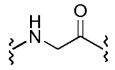
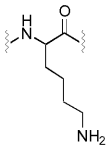
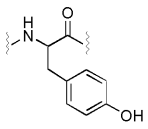
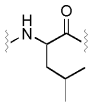
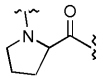
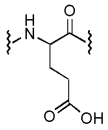
[0017] 본 발명의 상황에서, 용어 "노화"는 나이가 듦에 따라(세월에 따른 노화(chronoaging)), 또는 태양에의 노출을 통해(광노화) 또는 담배 연기, 춥거나 바람 부는 극한 기후 조건, 화학적 오염 물질 또는 오염원과 같은 환경 요인에의 노출을 통해 피부가 경험하는 변화를 나타내며, 촉감을 통한 외적인 가시적 및/또는 인식가능한 모든 변화, 예를 들어, 비제한적인 예로, 피부 상에서의 불연속성의 발생, 예를 들어, 주름, 잔주름, 표정 주름, 임신선, 깊은 주름, 울퉁불퉁함 또는 거침, 모공 크기의 증가, 수분의 손실, 탄력의 손실, 견고함의 손실, 매끄러움의 손실, 변형으로부터 회복하는 능력의 손실, 복원력의 손실, 피부의 처짐, 예를 들어, 특히 처진 볼, 눈밑 처진 살의 출현 또는 이중턱의 출현, 특히, 피부색의 변화, 예를 들어, 반점, 발적, 처진 살 또는 과다색소침착된 부위의 출현, 예를 들어, 특히 반점 또는 주근깨, 비정상적인 분화, 과다각질화, 탄성섬유증, 각화증, 탈모, 귤껍질 피부, 콜라겐 구조의 손실 및 각질층, 진피, 표피, 혈관계(예를 들어, 거미양 정맥 또는 모세혈관확장증의 출현) 또는 피부에 가까운 그러한 조직의 다른 조직학적 변화를 포함한다. 용어 "광노화"는 자외선 방사선에의 피부의 장기간 노출로 인해, 피부의 조기 노화를 가져오는 과정의 세트와 함께 그룹을 형성하며, 이는 노화와 동일한 신체적 특징, 예를 들어, 비제한적인 예로, 피부늘어짐, 처짐, 색의 변화 또는 색소침착의 얼룩, 비정상적 및/또는 과도한 각질화를 초래한다. 또한, 담배 연기에의 노출, 오염에의 노출, 및 추위 및/또는 바람과 같은 기후 조건과 같은 다양한 환경적 요인들이 종합하여 피부 노화의 원인이 된다.

[0018] 본 발명에서 "노화"는 성숙 후 시간이 지남에 따른 유기체에 대한 변화인 것으로 이해되며, 이는 세포와 이들의 기능 및 전체 유기체 둘 모두에 영향을 끼친다. "세포 노화"는 세포 자체의 이들의 복제 능력이 손실되어 시간에 따라 세포 변성을 초래하는 것으로 이해된다. 세포 노화는 노화 관련 질환 예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 뇌졸증에서 중요한 역할을 하는, 중추신경계에서 복제 능력을 갖는 세포 예컨대, 성상세포, 내피세포 및 섬유아세포; 외피에서 노화 관련 질환 예컨대, 피부 위축, 엘라스틴 분해, 주름, 피지선의 증식, 노인성 흑자, 노화와 탈모, 만성 피부 궤양, 및 상처 치유 능력의 노화 관련 악화에서 중요한 역할을 하는 섬유 아세포, 피지선 세포, 멜라닌 세포, 각질 세포, 랑게르한스 세포 및 모낭 세포를 포함하는, 외피에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포; 퇴행성 관절 질병에서 중요한 역할을 하는 관절 연골 예컨대, 연골 세포 및 활막 섬유아세포에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포; 골다공증에서 중요한 역할을 하는 조골 세포, 골수 간질 섬유아세포 및 골 조상 세포와 같은 뼈에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포; 면역 시스템의 노화 관련 악화에서 중요한 역할을 할 수 있는 T 및 B 림프구, 단핵 세포, 호중구, 호산구, 호염기구, NK 세포 및 이들 각각의 전구 세포와 같은 면역 시스템에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포; 동맥 경화, 석회화, 혈전 및 동맥류를 포함하는 혈관 시스템의 노화 관련 질환에서 중요한 역할을 할 수 있는 내피 세포, 평활근 세포 및 외막 섬유아세포를 포함하는 혈관 시스템에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포; 및 노화 관련 황반 변성에서 중요한 역할을 할 수 있는 색소상피 세포와 혈관 내피 세포와 같은 눈에서 한정된 복제 능력을 갖는 세포에서 특히 중요하다.

[0019] 본 발명의 기재에서, 아미노산에 대해 사용된 약어는 문헌[*Eur. J.* Biochem., (1984), 138, 9-37]에 명시된 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회(Commission of Biochemical Nomenclature)의 규칙에 따른다.

[0020] 따라서, 예를 들어, Gly은 NH_2-CH_2-COOH를 나타내고, Gly-은 NH_2-CH_2-CO-를 나타내며, -Gly은 -NH-CH_2-COOH를 나타내고, -Gly-은 -NH-CH_2-CO-를 나타낸다. 따라서, 펩티드 결합을 나타내는 하이픈(-)은 부호의 오른쪽에 위치할 때에는 아미노산(본원에서는 통상적인 비이온화 형태로 나타내어짐)의 1-카르복실기 내의 OH를 제거하고, 부호의 왼쪽에 위치할 때에는 아미노산의 2-아미노기의 H를 제거하며, 이들 두 변형 모두가 동일한 기호에 적용될 수 있다(표 1 참조).

[0021] 표 1. 아미노산 잔기의 구조 및 이들의 1 및 3-문자 코드 명명

명칭	잔기	부호	잔기
아스파라기닐 -Asn- N		글루타미닐 -Gln- Q	
히스티딜 -His- H		글리실 -Gly- G	
리실 -Lys- K		티로실 -Tyr- Y	
류실 -Leu- L		프롤릴 -Pro- P	
글루타밀 -Glu- E		세릴 -Ser- S	
발릴 -Val- V			

[0022]

[0023] 약어 "Ac-"는 본 발명의 기재에서 아세틸 기(CH_3-CO-)를 나타내기 위해 사용되며, 약어 "Palm-"은 팔미토일 기(CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-)를 나타내기 위해 사용되며, 약어 "Myr-"는 미리스토일 기(CH_3-$(CH_2)_{12}$-CO-)를 나타내기 위해 사용된다.

[0024] 용어 "비-사이클릭 지방족 기"는 본 발명에서 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함하기 위해 사용된다.

[0025] 용어 "알킬 기"는 1 내지 24개, 바람직하게는 1 내지 16개, 더 바람직하게는 1 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 1 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 선형 또는 분지형 포화 기를 나타내고, 이러한 기는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 헵틸, 옥틸, 데실, 도데실, 라우릴, 헥사데실, 옥타데실, 아밀, 2-에틸헥실, 2-메틸부틸, 5-메틸헥실 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0026] 용어 "알케닐 기"는 2 내지 24개, 바람직하게는 2 내지 16개, 더 바람직하게는 2 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 선형 또는 분지형 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 비닐(-CH_2=CH_2), 알릴 (-CH_2-CH=CH_2), 프레닐, 올레일, 리놀레일 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0027] 용어 "알키닐 기"는 2 내지 24개, 바람직하게는 2 내지 16개, 더 바람직하게는 2 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 선형 또는 분지형 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 에티닐 기, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 펜티닐, 예를 들어, 1-펜티닐 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 알키닐 기는 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있으며,

이러한 기는, 예를 들어, 부트-1-엔-3-이닐, 펜트-4-엔-1-이닐 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0028] 용어 "알리사이클릴 기"는 본 발명에서, 예를 들어, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 또는 사이클로알키닐 기를 포함하기 위해 사용되나, 이로 제한되지는 않는다.

[0029] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 24개, 바람직하게는 3 내지 16개, 더 바람직하게는 3 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 메틸 사이클로헥실, 디메틸 사이클로헥실, 옥타하이드로인덴, 데카하이드로나프탈렌, 도데카하이드로페날렌 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0030] 용어 "사이클로알케닐"은 5 내지 24개, 바람직하게는 5 내지 16개, 더 바람직하게는 5 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 5 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로펜트-1-엔-1-일 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0031] 용어 "사이클로알키닐"은 8 내지 24개, 바람직하게는 8 내지 16개, 더 바람직하게는 8 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖고, 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로옥트-2-인-1-일 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 사이클로알키닐 기는 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있고, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로옥트-4-엔-2-이닐 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0032] 용어 "아릴 기"는 6 내지 30개, 바람직하게는 6 내지 18개, 더 바람직하게는 6 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖고, 탄소-탄소 결합에 의해 결합 또는 융합된 1, 2, 3 또는 4개의 방향족 고리를 포함하는 방향족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 특히 페닐, 나프틸, 디페닐, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라닐; 또는 아르알킬 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0033] 용어 "아르알킬 기"는 7 내지 24개의 탄소 원자를 갖는, 방향족 기로 치환된 알킬 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, $-(CH_2)_{1-6}$-페닐, $-(CH_2)_{1-6}$-(1-나프틸), $-(CH_2)_{1-6}$-(2-나프틸), $-(CH_2)_{1-6}$-CH(페닐)$_2$ 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0034] 용어 "헤테로사이클릴 기"는 고리 또는 고리들의 원자 중 하나 이상, 바람직하게는 고리 또는 고리들의 원자 중 1, 2 또는 3개가 탄소와 상이한 원소, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황인 3 내지 10원의 탄화수소화된 고리 또는 고리들의 시스템을 나타내며, 이는 포화되거나 불포화될 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로사이클은 융합된 고리의 시스템을 포함할 수 있는 사이클릭, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있거나 방향족일 수 있다. 용어 헤테로사이클릴에 대해 5 또는 6원의 고리를 나타내는 것이 가장 많이 선호된다. 포화 헤테로사이클릴 기의 예는 디옥산, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린 및 티오모르폴린이다. 헤테로방향족 기로도 공지된 방향족 헤테로사이클릴 기의 예는 피리딘, 피롤, 푸란, 티오펜, 벤조푸란, 이미다졸린, 퀴놀레인, 퀴놀린, 피리다진 및 나프티리딘이다.

[0035] 용어 "헤테로아릴알킬 기"는 치환되거나 비치환된 방향족 헤테로사이클릴 기로 치환된 알킬 기를 나타내며, 상기 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 상기 방향족 헤테로사이클릴 기는 2 내지 24개의 탄소 원자와 탄소 이외의 1 내지 3개의 원자를 가지며, 이러한 기는, 예를 들어, $-(CH_2)_{1-6}$-이미다졸릴, $-(CH_2)_{1-6}$-트리아졸릴, $-(CH_2)_{1-6}$-티에닐, $-(CH_2)_{1-6}$-푸릴, $-(CH_2)_{1-6}$-피롤리디닐 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0036] 본 기술 분야에서 이해되는 바와 같이, 상기에 언급된 기에 대한 어느 정도의 치환이 있을 수 있다. 따라서, 분명하게 명시되어 있는 본 발명의 임의의 기에서 치환이 있을 수 있다. 본 발명의 기에서 치환된 기에 대한 본 명세서에서의 언급은 명시된 라디칼이 하나 이상의 치환기에 의해 이용가능한 하나 이상의 위치, 바람직하게

는 1, 2 또는 3개의 위치, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 위치, 더욱 더 바람직하게는 1개의 위치에서 치환될 수 있음을 나타낸다. 이들 치환기는, 예를 들어, 알킬 C_1-C_4; 하이드록실; 알콕실 C_1-C_4; 아미노; 아미노알킬 C_1-C_4; 카르보닐옥실 C_1-C_4; 옥시카르보닐 C_1-C_4; 할로겐, 예를 들어, 플루오라이드, 염소, 브롬 및 요오드; 시아노; 니트로; 아지드; 알킬설포닐 C_1-C_4; 티올; 알킬티오 C_1-C_4; 아릴옥실, 예를 들어, 페녹실; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$를 포함하나, 이로 제한되지는 않으며; 여기서, R_b 및 R_c는 독립적으로 H, 알킬 C_1-C_4, 알케닐 C_2-C_4, 알키닐 C_2-C_4, 사이클로알킬 C_3-C_{10}, 아릴 C_6-C_{18}, 아르알킬 C_7-C_{17}, 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 또는 아미노 기의 보호기에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0037] 본 발명의 화합물

[0038] 본 발명의 출원인은 FOXO에 의해 조절된 단백질 발현의 자극의 상기 언급된 문제점에 대한 해결책을 발견하였다. 본 발명의 첫 번째 양태는 하기 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0039] R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 (I)

[0040] 상기 식에서,

[0041] AA_1은 -Tyr-이고;

[0042] AA_2는 -Asn-, -His-, -Tyr- 및 -Glu-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0043] AA_3은 -Lys-, -Ser- 및 -Pro-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0044] AA_4는 -Gly-, -Leu-, -Lys- 및 -His-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0045] AA_5는 -Gln- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0046] AA_6은 -Val-이고;

[0047] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0048] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0049] n+m+p+q는 2 이하이며;

[0050] R_1은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R_5-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R_5는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴 및 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0051] R_2는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 및 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0052] R_1 또는 R_2는 α-아미노산이 아니다.

[0053] 기 R_1 및 R_2는 펩티드 서열의 아미노-말단 (N-말단) 및 카르복시-말단 (C-말단) 단부에 각각 결합된다.

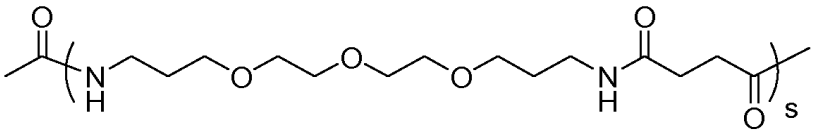
[0054] 한 바람직한 구체예에 따르면, R_1은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체 또는 R_5-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_5는 치환되거나 비치환된 알킬 라디칼 C_1-C_{24}, 치환되거나 비치환된 알케닐 C_2-C_{24}, 치환되거나 비치환된 알키닐 C_2-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 C_3-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐 C_5-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐 C_8-C_{24}, 치환되거나 비치환된 아릴 C_6-C_{30}, 치환되거나 비치환된

아르알킬 C_7-C_{24}, 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 사슬의 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, R_5-CO-는 α-아미노산이 아니다. 더욱 바람직하게는, R_1은 H, 200 내지 35000 달톤으로 이루어진 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 아세틸, 3차-부타노일, 프레닐, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 사이클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, R_1은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일이다. 한 더욱 더 바람직한 구체예에서, R_1은 아세틸 또는 팔미토일이다.

[0055] 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, R_2는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$, $-SR_3$에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 알킬 C_1-C_{24}, 치환되거나 비치환된 알케닐 C_2-C_{24}, 치환되거나 비치환된 알키닐 C_2-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 C_3-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐 C_5-C_{24}, 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐 C_8-C_{24}, 치환되거나 비치환된 아릴 C_6-C_{30}, 치환되거나 비치환된 아르알킬 C_7-C_{24}, 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자의 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 알킬 사슬은 1 내지 6개의 탄소 원자이며 $-NR_3R_4$는 α-아미노산이 아니다. 임의로, R_3 및 R_4는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 결합되어, 질소 원자와 함께 사이클을 형성할 수 있다. 더욱 바람직하게는, R_2는 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$이다. 더욱 바람직하게는, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 200 내지 35000 달톤으로 이루어진 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, R_3는 H이고, R_4는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실, 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직한 한 구체예에 따르면, R_2는 -OH 및 $-NH_2$로부터 선택된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_1은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 R_1은 H, 아세틸 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고 R_2는 -OH 및 $-NH_2$에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0057] 또 다른 특정 구체예에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체의 가장 바람직한 구조는 기 $(-CH_2-CH_2-O)_r-H$ (여기서, r은 4 내지 795로 이루어진 수이다) 및 하기 기이다:



[0058]

[0059] 상기 식에서, s는 1 내지 125으로 이루어진 수이다.

[0060] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, n, m, p 및 q는 0이다.

[0061] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, AA_5는 -Gln-이다. 더욱 바람직한 구체예에 따르면, AA_2는 -Asn-, -Glu- 및 -Tyr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, AA_5는 -Gln-이다. 더욱 더 바람직한 구체예에 따르면, AA_2는 -Asn- 및 -Glu-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, AA_3는 -Lys- 및 -Ser에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, AA_4는 -Gly-, -Leu- 및 -Lys-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, AA_5는 -Gln-이다.

[0062] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_1은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Asn-이고, AA_3은 -L-Lys-이고, AA_4는 -Gly-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 $-NR_3R_4$ 및 $-OR_3$에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R_1은 아세틸 또는 팔미토일이

고, R_2는 $-NH_2$이다. 더욱 더 바람직하게는, n, m, p 및 q는 0이다.

[0063] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_1은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Glu-이고, AA_3은 -L-Lys-이고, AA_4는 -L-Leu-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 $-NR_3R_4$ 및 $-OR_3$에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R_1은 아세틸 또는 팔미토일이고, R_2는 $-NH_2$이다. 더욱 더 바람직하게는, n, m, p 및 q는 0이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, R_1은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, AA_1은 -L-Tyr-이고, AA_2는 -L-Glu-이고, AA_3은 -L-Ser-이고, AA_4는 -L-Lys-이고, AA_5는 -L-Gln-이고, AA_6은 -L-Val-이고, R_2는 $-NR_3R_4$ 및 $-OR_3$에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, R_1은 아세틸 또는 팔미토일이고, R_2는 $-NH_2$이다. 더욱 더 바람직하게는, n, m, p 및 q는 0이다.

[0065] 특히, 화학식 (I)에 따라 제시되는, FOXO에 의해 조절된 단백질 발현을 자극하는 본 발명의 화합물, 이들의 입체이성질체, 이들의 혼합물 및/또는 이들의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염은 표 2에 개요된 서열의 군으로부터 선택되며, 표 2에는 이들 서열 식별명이 상세히 기재되어 있다:

서열	식별명
Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.1
Tyr-Tyr-Ser-Leu-Asn-Val	SEQ ID NO.2
Tyr-Glu-Pro-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.3
Tyr-Asn-Lys-His-Gln-Val	SEQ ID NO.4
Tyr-Asn-Lys-Gly-Asn-Val	SEQ ID NO.5
Tyr-Tyr-Ser-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.6
Tyr-Glu-Pro-Leu-Asn-Val	SEQ ID NO.7
Tyr-Asn-Lys-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.8
Tyr-Tyr-Ser-His-Asn-Val	SEQ ID NO.9
Tyr-Glu-Pro-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.10
Tyr-Asn-Lys-Leu-Asn-Val	SEQ ID NO.11
Tyr-Tyr-Ser-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.12

[0066]

Tyr-Glu-Pro-His-Asn-Val	SEQ ID NO.13
Tyr-Glu-Ser-Lys-Asn-Val	SEQ ID NO.14
Tyr-Tyr-Pro-Gly-Asn-Val	SEQ ID NO.15
Tyr-Glu-Ser-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.16
Tyr-Asn-Pro-Lys-Asn-Val	SEQ ID NO.17
Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val	SEQ ID NO.18
Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val	SEQ ID NO.19
Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val	SEQ ID NO.20
Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val	SEQ ID NO.21
Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val	SEQ ID NO.22
Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val	SEQ ID NO.23
Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.24
Tyr-His-Lys-Leu-Gln-Val	SEQ ID NO.25
Tyr-His-Ser-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.26
Tyr-Asn-Ser-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.27
Tyr-His-Pro-His-Gln-Val	SEQ ID NO.28
Tyr-Tyr-Pro-His-Gln-Val	SEQ ID NO.29
Tyr-His-Ser-His-Gln-Val	SEQ ID NO.30
Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val-Gly	SEQ ID NO.31
Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val-Ala	SEQ ID NO.32
Leu-Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val	SEQ ID NO.33
Ala-Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.34
Gly-Leu-Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.35
Ala-Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val-Gly	SEQ ID NO.36
Asn-Glu-Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val	SEQ ID NO.37
Ala-Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val-Leu	SEQ ID NO.38

[0067]

[0068] 본 발명의 화합물은 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있고; 예를 들어, 이들을 포함하는 아미노산은 입체형태 L-, D-를 가질 수 있거나, 서로 독립적으로 라세미체일 수 있다. 따라서, 비대칭 탄소의 수 및 존재하는 이성질체 또는 이성질체 혼합물에 따라 이성질체 혼합물 뿐만 아니라 라세미 혼합물 또는 부분입체 이성질체 혼합물, 또는 순수한 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 수득할 수 있다. 본 발명의 화합물의 바람직한 구조는 순수한 이성질체, 즉, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체이다.

[0069] 예를 들어, AA_3이 -Lys-일 수 있는 것으로 언급되는 경우, AA_3은 -L-Lys-, -D-Lys- 또는 이들 둘의 혼합물, 라세미체 또는 비-라세미체로부터 선택됨이 이해된다. 본 문헌에 기재된 제조 절차는 당업자가 올바른 입체형태를 갖는 아미노산을 선택함으로써 본 발명의 화합물의 입체이성질체 각각을 얻을 수 있게 한다.

[0070] 본 발명의 상황에서, 용어 "미노산"은 천연 또는 비천연이든 간에 유전자 코드에 의해 엔코딩된 아미노산 뿐만 아니라, 비엔코딩된 아미노산도 포함한다. 비-엔코딩된 아미노산의 예는, 비제한적으로, 특히 시트룰린, 오르니틴, 사르코신, 데스모신, 노르발린, 4-아미노부티르산, 2-아미노부티르산, 2-아미노이소부티르산, 6-아미노헥사노익산, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, 2-아미노벤조산, 4-아미노벤조산, 4-클로로페닐알라닌, 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 사이클로세린, 카르니틴, 시스틴, 페니실라민, 피로글루탐산, 티에닐알라닌, 하이드록시프롤린, 알로-이소류신, 알로-트레오닌, 이소니페코트산, 이소세린, 페닐글리신, 스타틴, β-알라닌, 노르류신, N-메틸 아미노산, α-아미노산 및 β-아미노산, 뿐만 아니라 이들의 유도체이다. 비천연 아미노산의 목록은 논문["Unusual amino acids in peptide synthesis", D.C. Roberts 및 F. Vellaccio, The Peptides, Vol. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA] 또는 이 분야에서 전문화된 회사의 상업 카탈로그에서 찾아볼 수 있다.

[0071] 본 발명의 상황에서, n, m, p 또는 q가 0이 아닌 경우, W, X, Y 및/또는 Z의 특성은 본 발명의 화합물의 활성을 방해하는 것이 아니라, 이는 FOXO에 의해 조절된 단백질 발현의 자극에 기여하거나 이들에 영향을 주지 않음이 명백히 이해된다.

[0072] 본 발명에 제공되는 화합물의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염은 또한 본 발명의 분야 내에서 발견된다. 용어 "미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염"은 동물, 및 더욱 특히 인간에서의 이의 사용이 인식된 염을 의미하며, 염기 부가염(이들이 무기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 망간, 구리, 아연 또는 알루미늄)이든, 유기 염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘 또는 피페라진)이든 간에); 또는 산 부가염(이들이 유기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말로네이트, 말레에이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 아스파테이트, 글루타메이트, 석시네이트, 올레에이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 파모에이트 또는 글루코네이트)이든, 무기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 클로라이드, 설페이트, 보레이트 또는 카르보네이트)이든 간에)을 형성하기 위해 사용되는 염을 포함한다. 염이 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용된다면, 염의 특성은 중요하지 않다. 본 발명의 화합물의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염은 종래 기술에 널리 공지된 통상적인 방법에 의해 수득될 수 있다*[Berge S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci, 66, 1-19]*.

[0073] 본 발명의 화합물의 제조 절차

[0074] 본 발명의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염의 합성은 종래 기술에 공지된 통상적인 방법에 따라, 예를 들어, 고체 상 펩티드 합성 방법*[Stewart J.M. and Young J.D., "Solid 상 Peptide Synthesis, 2nd edition", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. and Bodanzsky A., "The practice of Peptide Synthesis", (1994), Springer Verlag, Berlin; Lloyd-Williams P. et al, "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, USA]*, 용액 중에서의 합성, 효소 합성*[Kullmann W. "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", (1980), J.Biol.Chem., 255(17), 8234-8238]* 또는 이의 임의의 조합을 이용하여 수행될 수 있다. 화합물은 또한 변형되거나 변형되지 않은 박테리아 균주의 발효, 요망되는 서열을 생성시킬 목적을 갖는 유전 공학, 또는 적어도 요망되는 서열을 함유하는 펩티드 단편을 유리시키는 동물 또는 식물 기원, 바람직하게는 식물을 이용한 단백질의 조정된 가수분해에 의해 수득될 수 있다.

[0075] 예를 들어, 본 발명의 화합물 (I), 이의 입체이성질체 및 이의 혼합물을 수득하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0076] - 보호된 N-말단 단부 및 자유로운 C-말단 단부를 갖는 아미노산과 자유로운 N-말단 단부 및 보호되거나 고체 지지체에 결합된 C-말단 단부를 갖는 아미노산의 커플링 단계;

[0077] - N-말단 단부의 보호기의 제거 단계;

[0078] - 요망되는 펩티드 서열이 수득될 때까지 커플링 순서 및 N-말단 단부의 보호기의 제거의 반복 단계;

[0079] - C-말단 단부의 보호기의 제거 또는 고체 지지체의 분해 단계.

[0080] 바람직하게는, C-말단 단부는 고체 지지체에 결합되고, 상기 방법은 고체 상으로 수행되고, 따라서, 보호된 N-말단 단부 및 자유로운 C-말단 단부를 갖는 아미노산과 자유로운 N-말단 단부 및 중합체 지지체에 결합된 C-말단 단부를 갖는 아미노산의 커플링; N-말단 단부의 보호기의 제거; 및 요망되는 길이의 화합물을 이에 따라 수득하는데 필요한 만큼 많은 횟수로 상기 순서의 반복 후, 최종적으로 본래의 중합체 지지체로부터 합성된 화합물의 분해를 포함한다.

[0081] 아미노산의 측쇄의 작용기는 편리하게는 합성 전체에 걸쳐 일시적 또는 영구적 보호기로 보호된 채로 유지되며, 중합체 지지체로부터 펩티드의 분해 공정과 동시에 또는 직교하여 보호되지 않을 수 있다.

[0082] 대안적으로, 고체 상 합성은 펩티드와 중합체 지지체 또는 중합체 지지체에 사전에 결합된 펩티드 또는 아미노산을 커플링시키는 수렴성 전략을 이용하여 수행될 수 있다. 수렴성 합성 전략은 당업자에 의해 널리 공지되어 있고, 문헌[*Lloyd-Williams P. et al., "Convergent Solid-phase Peptide Synthesis", (1993), Tetrahedron, 49(48), 11065-11133*]에 기재되어 있다.

[0083] 상기 공정은 종래 분야에 공지된 표준 절차 및 조건을 이용하여 무작위 순서(indiscriminant order)의 N-말단 및 C-말단 단부의 탈보호 및/또는 중합체 지지체로부터 펩티드의 분해의 추가 단계를 포함할 수 있고, 이후 이

들 단부의 작용기가 변형될 수 있다. N-말단 및 C-말단 단부의 임의의 변형은 중합체 지지체에 고정된 화학식 (I)의 펩티드를 이용하여 수행될 수 있거나, 펩티드가 중합체 지지체로부터 분리된 후에 수행될 수 있다.

[0084] 임의로, R_1은 적절한 염기 및 용매의 존재하에서 친핵성 치환 반응을 통한 본 발명의 화합물의 N-말단 단부와 R_1이 상기 언급된 의미를 갖고, X가 이탈기, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 토실기, 메실기 및 할로겐기인 R_1-X 화합물의 반응에 의해 도입될 수 있고; 여기서, N-C 결합 형성과 관련되지 않은 작용기를 갖는 단편은 일시적 또는 영구적 보호기로 적합하게 보호된다.

[0085] 임의로 및/또는 추가로, R_2 라디칼은 적절한 용매 및 염기, 예를 들어, 특히 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA) 또는 트리에틸아민 또는 첨가제, 예를 들어, 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시아자벤조트리아졸(HOAt) 및 탈수제, 예를 들어, 카르보디이미드, 우로늄 염, 포스포늄 염 또는 아미디늄 염의 존재하에서 R_2가 $-OR_3$, $-NR_3R_4$ 또는 $-SR_3$인 화합물 HR_2와 R_2가 -OH인 화학식 (I)의 펩티드에 해당하는 상보적 단편의 반응에 의하거나, 아실 할라이드와, 예를 들어, 티오닐 클로라이드의 사전 형성, 및 이에 따라 일반식 (I)의 본 발명에 따른 펩티드를 수득함으로써 도입될 수 있고, 여기서 N-C 결합 형성과 관련되지 않은 작용기를 갖는 단편은 일시적 또는 영구적 보호기로 적합하게 보호되거나, 대안적으로, 다른 R_2 라디칼은 중합체 담체로부터 펩티드 분해 방법으로의 동시 혼입에 의해 도입될 수 있다.

[0086] 당업자는 C-말단 및 N-말단 단부의 탈보호/분해 단계 및 이들의 이후의 유도체화는 종래 기술에 공지된 방법에 따라 다양한 순서로 수행될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0087] 용어 "보호기"는 유기 작용기를 차단하고, 조정된 조건에서 제거할 수 있는 기를 나타낸다. 보호기, 이의 상대 반응성 및 이들이 비활성인 채로 유지되는 조건은 당업자에게 공지되어 있다.

[0088] 아미노산에 대한 대표적 보호기의 예는 아미드, 예를 들어, 특히, 아미드 아세테이트, 아미드 벤조에이트, 아미드 피발레이트; 카르바메이트, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐(Cbz 또는 Z), 2-클로로벤질(ClZ), 파라-니트로벤질옥시카르보닐(pNZ), 3차-부틸옥시카르보닐(Boc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시카르보닐(Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 또는 알릴옥시카르보닐(Alloc), 트리틸(Trt), 메톡시트리틸(Mtt), 2,4-디니트로페닐(Dnp), N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde), 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소-사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸(ivDde), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에톡시카르보닐(Adpoc); 바람직하게는, Boc 또는 Fmoc이다.

[0089] 카르복실기에 대한 대표적 보호기의 예는 에스테르, 예를 들어, 특히 3차-부틸 에스테르(tBu), 알릴 에스테르(All), 트리페닐메틸 에스테르(Trt 에스테르), 사이클로헥실 에스테르(cHx), 벤질 에스테르(Bzl), 오르토-니트로벤질 에스테르, 파라-니트로벤질 에스테르, 파라-메톡시벤질 에스테르, 트리메틸실릴에틸 에스테르, 2-페닐이소프로필 에스테르, 플루오레닐메틸 에스테르(Fm), 4-(N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸]아미노)벤질 에스테르(Dmab)이며; 본 발명의 바람직한 보호기는 All, tBu, cHex, Bzl 및 Trt 에스테르이다.

[0090] 삼기능 아미노산의 측쇄는 N-말단 및 C-말단 단부의 보호기에 직교하는 일시적 또는 영구적 보호기를 이용하여 합성 과정 동안 보호될 수 있다.

[0091] 티로신 측쇄의 하이드록실 기는 특히 2-브로모벤질옥시카르보닐 기 (2-BrZ), tBu, All, Bzl 또는 2,6-디클로로벤질 (2,6-디ClZ)로 보호될 수 있다. 세린 측쇄는 tBu, Bzl, Trt 및 Ac에 의해 형성된 군으로부터 선택된 보호기에 의해 보호된다. 히스티딘 측쇄는 Tos, Dnp, 메틸 (Me), Boc, 벤질옥시메틸 (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt 및 Mtt에 의해 형성된 군으로부터 선택된 보호기에 의해 보호될 수 있다. 글루타민 및 아스파라긴 측쇄의 아미드기는 Trt 기 또는 잔틸 기 (Xan)에 의해 보호될 수 있거나 보호되지 않은채 사용될 수 있다. 아스파르트산의 카르복실기의 보호를 위해, 측쇄 에스테르 예컨대, 특히 tBu 에스테르, All 에스테르, 트리페닐메틸 에스테르(Trt 에스테르), cHx 에스테르, Bzl 에스테르, *오르토*-니트로벤질 에스테르, *파라*-니트로벤질 에스테르, *파라*-메톡시벤질 에스테르, 트리메틸실릴에틸 에스테르, 2-페닐이소프로필 에스테르, Fm 에스테르 또는 Dmab 에스테르가 사용될 수 있다. 리신의 아미노기의 보호를 위해, 측쇄 아미드 예컨대, 특히 아미드 아세테이트, 아미드 벤조에이트, 아미드 피발레이트; 카르바메이트 예컨대, Cbz 또는 Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc 또는 Alloc, Trt, Mtt, Dnp, Dde, ivDde, Adpoc가 사용될 수 있다.

[0092] 바람직한 구체예에서, 이용된 보호기 전략은 아미노기가 Boc로 보호되고, 카르복실기가 Bzl, cHx 또는 All 에스테르로 보호되고, 티로신 측쇄가 2-BrZ 또는 Bzl로 보호되고, 세린 측쇄가 Bzl 기에 의해 보호되고, 히스티딘

측쇄가 Tos 또는 Bom 기로 보호되고, 글루탐산 측쇄가 Bzl, cHx 또는 All에 의해 보호되고, 글루타민 및 아스파라긴은 이들의 측쇄가 보호되지 않은 채로 사용되고, 리신 측쇄는 ClZ, Fmoc 또는 Alloc로 보호되는 전략이다.

[0093] 또 다른 바람직한 구체예에서, 사용된 보호기 전략은 아미노기가 Fmoc로 보호되고, 카르복실기가 tBu, All 또는 Trt 에스테르로 보호되고, 티로신 측쇄가 tBu로 보호되고, 세린 측쇄가 tBu 기에 의해 보호되고, 히스티딘 측쇄가 Trt 또는 Mtt 기로 보호되고, 글루탐산 측쇄가 tBu 또는 All에 의해 보호되고, 글루타민 및 아스파라긴은 이의 측쇄가 Trt 기에 의해 보호되고, 리신 측쇄는 Boc, Trt 또는 Alloc로 보호되는 전략이다.

[0094] 상기 및 기타 보호기, 이의 도입 및 제거의 예는 문헌[*Atherton B. and* Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]에서 발견될 수 있다. 용어 "보호기"는 또한 고체 상 합성에서 사용되는 중합체 지지체를 포함한다.

[0095] 합성이 고체 상에서 전체적 또는 부분적으로 발생하는 경우, 본 발명의 공정에서 사용되는 가능한 고체 지지체는 폴리스티렌 지지체, 폴리스티렌에 이식된 폴리에틸렌 글리콜 및 유사한 것들, 비제한적 예로, p-메틸벤즈하이드릴아민 수지(MBHA)[*Matsueda G.R. et al., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 45-50*], 2-클로로트리틸 수지[*Barlos K. et al., "Darstellung geschdtzter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3943-3946; Barlos K. et al., "Veresterung von partiell geschutzten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotritylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3947-3951*], TentaGel 수지(Rapp Polymere GmbH), ChemMatrix 수지(Matrix Innovation, Inc) 및 5-(4-아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시) 발레르산(PAL)과 같은 불안정한 링커를 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 유사한 것들[*Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), J. Org. Chem., 55, 3730-3743*], 2-[4-아미노메틸-(2,4-디메톡시페닐)] 페녹시아세트산(AM)[*Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), Tetrahedron Lett, 28, 3787-3790*], Wang[*Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), J.Am. Chem. Soc, 95, 1328-1333*] 및 중합체 지지체로부터 화합물의 동시 탈보호 및 분해를 가능케 하는 유사한 것들을 포함한다.

[0096] 본 발명의 미용적 또는 약제학적 조성물

[0097] 본 발명의 화합물은 이들의 적용을 위해 포유동물의 신체 내, 바람직하게는 인간의 신체 내에서 화합물과 작용 부위 사이에 접촉을 야기시키는 임의의 수단에 의해 상기 펩티드를 함유하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다.

[0098] 이와 관련하여, 본 발명의 또 다른 양태는 일반식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염과 함께 적어도 하나의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 애주번트 또는 부형제를 포함하는 미용적 또는 약제학적 조성물이다. 이들 조성물은 당업자에게 공지된 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다[*"Harry's Cosmeticology", Seventh edition, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB*].

[0099] 본 발명의 화합물은 이의 아미노산 서열의 특성 또는 N-말단 및/또는 C-말단 단부에서의 임의의 가능한 변형에 따라 물에서 가변적인 용해도를 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 수용액에 의해 조성물로 혼입될 수 있고, 물에서 가용성이 아닌 것은 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 통상적인 용매, 예컨대, 비제한적인 예로, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 부틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이의 임의의 조합물에 용해될 수 있다.

[0100] 투여되어야 하는 본 발명의 화합물의 미용적 또는 약제학적 유효량은 물론 이들의 투여량은 환자의 연령, 상태, 치료되고/되거나 관리되는 질환, 장애 또는 질병의 특성 또는 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 화합물의 특정 특성을 포함하는 다수의 요인에 좌우될 것이다.

[0101] "미용적 및 약제학적 유효량"은 비독성이나, 본 발명의 화합물 또는 화합물들이 요망되는 효과를 제공하기에 충분한 양을 의미하는 것이 이해된다. 본 발명의 화합물은 요망되는 효과를 달성하기 위해 미용학적으로 또는 약제학적으로 효과적인 농도로 본 발명의 미용적 또는 약제학적 조성물에서 사용되며; 조성물의 전체 중량과 관련하여 바람직한 형태로, 0.00000001%(중량 기준) 내지 20%(중량 기준); 바람직하게는 0.000001%(중량 기준) 내지 15%(중량 기준), 더욱 바람직하게는 0.00001%(중량 기준) 내지 10%(중량 기준), 더욱 더 바람직하게는 0.0001%

(중량 기준) 내지 5%(중량 기준)로 본 발명의 미용적 또는 약제학적 조성물에서 사용된다.

[0102] 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염은 또한 미용적 또는 약제학적 전달 시스템 및/또는 지속 방출 시스템으로 혼입될 수 있다.

[0103] 용어 "전달 시스템"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 애주번트, 부형제 또는 담체에 관한 것이다. 이들 미용적 또는 약제학적 담체는 액체, 예를 들어, 물, 오일 또는 계면활성제일 수 있으며, 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 비제한적인 예로, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름, 캐스터유, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 에테르 설페이트, 설페이트, 베타인, 글리코시드, 말토시드, 지방 알콜, 노녹시놀, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 덱스트로스, 글리세롤, 디지토닌 및 유사한 것을 포함한다. 당업자는 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 다양한 전달 시스템에서 사용될 수 있는 희석제, 애주번트 또는 부형제를 인지한다.

[0104] 용어 "지속 방출"은 일정 기간 동안 상기 화합물의 점진적 방출을 제공하고, 바람직하게는, 반드시 그러한 것은 아니지만, 일정 기간에 걸쳐 비교적 일정한 화합물 방출 수준을 갖는 화합물의 전달 시스템과 관련된 통상적 의미로 사용된다.

[0105] 전달 또는 지속 방출 시스템의 예는, 비제한적인 예로, 활성소(active principle)의 더 큰 침투를 달성하고/하거나 이의 약동학 및 약역학 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있는 리포좀, 혼합된 리포좀, 올레오좀, 니오좀, 에토좀, 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고체 지질 나노입자, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로덱스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(millisphere), 마이크로스피어(microsphere) 및 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere), 밀리캡슐(millicapsule), 마이크로캡슐 및 나노캡슐, 뿐만 아니라 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼을 포함한다. 바람직한 전달 또는 지속 방출 시스템은 리포좀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 마이크로에멀젼, 더욱 바람직하게는 역마이셀의 내부 구조를 갖는 유중수 마이크로에멀젼 및 마이크로에멀젼을 함유하는 나노캡슐이다.

[0106] 지속 방출 시스템은 종래 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이들을 함유하는 조성물은, 예를 들어, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치 및 미세전자 패치를 포함하는 국소 또는 경피 투여, 또는 전신 투여, 예를 들어, 비제한적인 예로, 경구 또는 비경구 경로, 예를 들어, 비내, 직장 또는 피하 이식 또는 주사, 또는 특정 신체 부분으로의 직접 이식 또는 주사에 의해 투여될 수 있고, 이는 바람직하게는 본 발명의 화합물의 비교적 일정한 양을 방출해야 한다. 지속 방출 시스템에 함유된 화합물의 양은, 예를 들어, 조성물이 투여되어야 하는 부위, 본 발명의 화합물의 동역학 및 방출 지속기간, 뿐만 아니라 치료되고/되거나 관리되는 질환, 장애 및/또는 질병의 특성에 좌우될 것이다.

[0107] 본 발명의 화합물은 또한 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체, 비제한적인 예로, 특히 탤크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린에 흡착될 수 있다.

[0108] 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 피부와 직접 접촉되는 직물, 부직포 직물 및 의료 장치로 혼입될 수 있고, 이에 따라 직물, 부직포 직물 또는 의료 장치에 대한 결합 시스템의 생체내분해에 의해서나, 체내 수분, 피부의 pH 또는 체온으로 인한 신체와 이들 사이의 마찰에 의해서이든 간에 본 발명의 화합물을 방출할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 신체와 직접 접촉되는 의복을 제조하는데 사용되는 직물 및 부직포 직물로 혼입될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 함유하는 직물, 부직포 직물 및 의료 장치는 FOXO에 의해 조절된 단백질 발현의 자극에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료에 사용된다.

[0109] 상기 기재된 전달 시스템 및/또는 지속 방출 시스템인 직물, 부직포 직물, 의복, 의료 장치 및 이들에 화합물을 고정시키기 위한 수단의 예는 문헌에서 찾아볼 수 있고, 이는 종래 분야에서 공지되어 있다*[Schaab C.K (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", (2002), Int. J. Pharm., 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the skin" (2006), Curr. Probl. Dermatol, v.33, Hipler U.C. and Eisner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R.K. et ai, "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), J. Cont. Release, 97(2), 313-320]*. 바람직한 직물, 부직포 직물, 의복 및 의료 장치는 붕대, 거즈, t-셔츠, 양말, 타이즈, 속옷, 거들, 장갑, 기저귀, 생리대, 드레싱, 침대보, 손수건, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치, 미세전자 패치 및/또는 안면 마스크이다.

[0110] 본 발명의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 또는 약제학적 조성물은 요망되는 투여 형태를 제형화시키는데 필요한 미용학적으로 또는

약제학적으로 허용되는 부형제를 임의로 포함하는 국소 또는 경피 적용의 다양한 유형의 조성물에서 사용될 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물을 함유하는 미용적 또는 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 다양한 부형제를 인지한다.

[0111] 국소 또는 경피 적용의 조성물은 임의의 고체, 액체 또는 반고체 제형, 비제한적인 예로, 크림, 다중 에멀젼, 비제한적인 예로, 물 에멀젼 중 오일 및/또는 실리콘, 유중수 및/또는 실리콘 에멀젼, 물/오일/물 또는 물/실리콘/물 유형 에멀젼 및 오일/물/오일 또는 실리콘/물/실리콘 유형 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼, 포움, 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알콜 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 샴푸, 컨디셔너, 세럼(serum), 폴리사카라이드 필름, 연고, 무스, 포마드, 파우더, 막대, 연필 및 스프레이 또는 에어로졸(스프레이), 예를 들어, 리브-온(leave-on) 및 린스-오프(rinse-off) 제형으로 생성될 수 있다. 이들 국소 또는 경피 적용 제형은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 다양한 유형의 고체 부속물, 예를 들어, 비제한적인 예로, 붕대, 거즈, t-셔츠, 양말, 타이즈, 속옷, 거들, 장갑, 기저귀, 생리대, 드레싱, 침대보, 손수건, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치, 미세전자 패치 또는 안면 마스크로 혼입될 수 있거나, 이들은 특히 다양한 메이크-업 제품, 예를 들어, 메이크-업 파운데이션, 예를 들어, 액체 파운데이션 및 컴팩트 파운데이션, 메이크-업 제거 로션, 메이크-업 제거 밀크, 눈밑 컨실러(under-eye concealer), 아이 섀도우, 립스틱, 립 프로텍터(lip protector), 립 글로스 및 파우더로 혼입될 수 있다.

[0112] 본 발명의 미용적 또는 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물의 경피 흡수를 증가시키는 제제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 디메틸설폭시드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 계면활성제, 아존(1-도데실아자사이클로헵탄-2-온), 알콜, 우레아, 에톡시디글리콜, 아세톤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 미용적 또는 약제학적 조성물은 본 발명의 펩티드의 더 큰 침투를 달성하기 위해 이온삼투요법, 소노포레시스, 전기천공, 미세전자 패치, 기계적 압력, 삼투압 구배, 폐쇄 치료, 미세주사 또는 압력에 의한 바늘이 없는 주사, 예를 들어, 산소 압력에 의한 주사, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 치료되는 국소 부위에 적용될 수 있다. 적용 부위는 치료되고/거나 관리되는 질환, 장애 및/또는 질병의 특성에 의해 결정될 것이다.

[0113] 또한, 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 조성물은 경구 투여를 위한 다양한 유형의 제형, 바람직하게는 경구 미용제 또는 약물의 형태, 예를 들어, 비제한적인 예로, 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 예를 들어, 당 코팅된 정제, 정제, 환약, 파우더, 과립, 츄잉 검, 용액, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 엘릭서, 폴리사카라이드 필름, 젤리 또는 젤라틴, 및 당업자에 의해 공지된 임의의 다른 형태로 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 형태의 기능성 식품 또는 강화 식품, 예를 들어, 비제한적인 예로, 식이성 바(dietary bar) 또는 컴팩트 또는 비-컴팩트 파우더로 혼입될 수 있다. 이들 파우더는 물, 소다, 낙농 제품, 대두 유도체에 용해될 수 있거나, 식이성 바에 혼입될 수 있다. 본 발명의 화합물은 경구 조성물 또는 식품 보충제를 위한 통상적인 부형제 및 애주번트, 예를 들어, 비제한적인 예로, 식품 산업에서 통상적인 지방 성분, 수성 성분, 습윤제, 보존제, 조직화제, 방향제, 아로마, 항산화제 및 착색제와 함께 제형화될 수 있다.

[0114] 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 또는 약제학적 조성물은 또한 국소 또는 경피 경로 뿐만 아니라, 임의의 다른 적절한 경로, 예를 들어, 경구 또는 비경구 경로에 의해 투여될 수 있고, 이들은 요망되는 투여 형태의 제형에 필요한 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 것이다. 본 발명의 상황에서, 용어 "비경구"는 코, 귀, 안구, 직장, 요도, 질, 피하, 피내 경로, 혈관내 주사, 예를 들어, 정맥내, 근내, 안구내, 유리체내, 각막내, 척수내, 골수내, 두개내, 자궁경부내, 대뇌내, 수막내, 관절내, 간내, 흉곽내, 기관내, 수막강내 및 복막내, 및 임의의 또 다른 유사한 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 당업자는 본 발명의 화합물을 함유하는 미용적 또는 약제학적 조성물이 투여될 수 있는 다양한 수단을 인지한다.

[0115] 본 발명에 기재된 미용적 또는 약제학적 조성물에 함유된 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 애주번트는 미용적 또는 약제학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 추가 성분, 예를 들어, 비제한적인 예로, 기타 DNA 보호제, 기타 DNA 복구제, 줄기 세포 보호제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 제제, 항콜린제, 근수축을 억제하는 제제, 노화방지제, 항-주름 제제, 발한억제제(antiperspirant agent), 항-염증제 및/또는 진통제, 항-가려움제, 진정제, 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 아세틸콜린에스테라제의 억제제, 피부 이완제, 멜라닌 합성 자극제 또는 억제제, 미백제 또는 탈색제, 전색소침착 제제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5α-환원효소 억제제, 리실- 및/또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 및/또는 대기오염에 대한 제제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-당화 제제, 탈독소화제, 항히스타민 제제, 항바이

러스 제제, 항기생충 제제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료 또는 착색제, 염료, 생체중합체, 젤화 중합체, 증점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 처진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 제제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 제제 및/또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 제제, 콜라겐 합성-자극제, 엘라스틴 합성-자극제, 데코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤페론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-자극제, 아쿠아포린 패밀리의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 시르투인-활성화제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분, 세라마이드, 지방산의 합성을 자극하는 제제, 콜라겐 분해를 억제하는 제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제하는 제제, 엘라스틴 분해를 억제하는 제제, 세린 프로테아제 예컨대, 칼리크레인, 엘라스타제 또는 카텝신을 억제하는 제제, 섬유아세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 증식을 자극하는 제제, 지방세포 증식을 자극하는 제제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 제제, 각질세포 분화를 자극하는 제제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 제제, 항과다각화증 제제, 면포용해 제제(comedolytic agent), 항-건선 제제, 안정제, 민감성 피부의 치료 및/또는 관리 제제, 퍼밍 제제(firming agent), 항-임신선 제제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 제제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 제제, 지방생성 제제, PGC-1α 발현을 조절하는 제제, PPARɣ의 활성을 조절하는 제제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는 제제, 항-셀룰라이트 제제, PAR-2 활성을 억제하는 제제, 치유를 자극하는 제제, 공동애주번트(coadjuvant) 치유 제제, 재상피화를 자극하는 제제, 공동애주번트 재상피화 제제, 사이토킨 성장인자, 모세혈관 순환 및/또는 미세순환에 작용하는 제제, 혈관형성을 자극하는 제제, 혈관 투과성을 억제하는 제제, 정맥강화제, 세포 대사에 대해 작용하는 제제, 진피-표피 이음부를 개선시키는 제제, 모발 성장을 유도하는 제제, 모발 성장 억제 또는 지연 제제, 탈모를 지연시키는 제제, 보존제, 방향제, 화장품 및/또는 흡수제 및/또는 체취-차폐 데오도란트, 킬레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 제제, 무기염, 세포 추출물, 자외선 A 및/또는 B 및/또는 적외선 A에 대해 활성인 선스크린 및 유기 또는 무기 광보호제 또는 이의 혼합물이나, 단, 이들은 조성물의 나머지 성분, 특히 본 발명의 화합물과 물리적 및 화학적으로 상용성이다. 더욱이, 이들 추가 성분의 특성은 본 발명의 화합물의 이점을 용납되지 않게 변경시키지 않아야 한다. 이들 추가 성분의 특성은 합성 또는 천연, 예를 들어, 식물 추출물일 수 있거나, 이는 생물공학 공정, 또는 합성 공정 및 생물공학 공정의 조합으로부터 유래될 수 있다. 추가 예는 문헌*[CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)]*에서 찾아볼 수 있다. 본 발명의 상황에서, 생물공학적 공정은 유기체 내, 또는 이의 일부 내에서 활성 성분 또는 이의 일부를 생성시키는 임의의 공정인 것으로 이해된다.

[0116] 특정 구체예에서, 항-주름제 및/또는 노화방지제는 비제한적 예로, 특히 비티스 비니페라(*Vitis vinifera*), 로사 카니나(*Rosa canina*), 쿠르쿠마 롱가(*Curcuma longa*), 테오브로마 카카오(*Theobroma cacao*), 진크고 빌로바(*Ginkgo biloba*), 레온토포듐 알피눔(*Leontopodium alpinum*) 또는 두날리엘라 살리나(*Dunaliella salina*)의 추출물 또는 가수분해된 추출물, Sederma/Croda에서 판매된 Matrixyl®[INCI:팔미토일 펜타펩티드-4], Matrixyl® 3000®[INCI:팔미토일 테트라펩티드-7, 팔미토일 올리고펩티드], Matrixyl® Synthe'6 [INCI:글리세린, 물, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 팔미토일 트리펩티드-38], Essenskin™[INCI:칼슘 하이드록시메티오닌], Renovage[INCI:테프레논], Resistem™[INCI:글로불라리아 코르디폴리아(Globularia Cordifolia) 발효물] 또는 Dermaxyl®[INCI:팔미토일 올리고펩티드], Calmosensine [INCI: 부틸렌 글리콜, 아세틸 디펩티드-1 세틸 에스테르], Volulip [INCI: 세테아릴 에틸헥사노에이트, 소르비탄 이소스테아레이트, 포르툴라카 필로사 (Portulaca Pilosa) 추출물, 수크로스 코코에이트, 팔미토일 트리펩티드-38], Subliskin [INCI: 시노리조비움 멜릴로티(Sinorhizobium Meliloti) 발효물, 세틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 레시틴], Biopeptide CL [INCI: 팔미토일 올리고펩티드], Biopeptide EL [INCI: 팔미토일 올리고펩티드], Rigin [INCI: 팔미토일 테트라펩티드-3], Biobustyl [INCI: 글리세릴 폴리메타크릴레이트, 라넬라 (Rahnella)/콩 단백질 발효물, 팔미토일 올리고펩티드], Dynalift [INCI: 소듐 폴리스티렌 설포네이트, 소르구험 바이칼라 (Sorghum Bicolor) 줄기 쥬스, 글리세린], Idealift [INCI: 아세틸 디펩티드-1 세틸 에스테르], Siegesbeckia [INCI: 시에게스벡키아 오리엔탈스(Siegesbeckia Orientales) 추출물], Ovaliss [INCI: 코코-글루코시드, 카프릴릴 글리콜, 알콜, 글라우신], Juvinity™ [INCI: 게라닐게라니이소프로판올] 또는 Resistem™ [제안된 INCI: 글로불라리아 코르디폴리아(Globularia Cordifolia) 발효물], Pentapharm/DSM에서 시판되는 Vialox® [INCI: 펜타펩티드-3], Syn®-Ake®

[INCI: 디펩티드 디아미노부티로일 벤질아미드 디아세테이트], Syn®-Coll [INCI: 팔미토일 트리펩티드-5], Phytaluronate [INCI: 로커스트 빈 (Locust Bean) (세라토니아 실리쿠아 (*Ceratonia siliqua*) 검], Preregen® [INCI: 글리신 소자 (*Glycine soja*) (대두) 단백질, 옥시도 환원효소], Pepha-Nutrix [INCI: 천연 영양 인자], Pepha-Tight [INCI: 조류 추출물, 폴루란], Pentacare-NA [INCI: 가수분해된 밀 글루텐, 세라토니아 실리쿠아 (Ceratonia Siliqua) 검], Syn®-Tacks [INCI: 글리세린, 팔미토일 디펩티드-5 디아미노부틸로일 하이드록시트레오닌, 팔미토일 디펩티드-6 디아미노하이드록시부티레이트], BeauActive MTP [INCI: 가수분해된 우유 단백질], Syn®-TC [INCI: 테트라데실 아미노부티로일발릴아미노부티릭 우레아 트리플루오로아세테이트, 팔미토일 트리펩티드-5, 팔미토일 디펩티드-5 디아미노부티로일 하이드록시트레오닌], Syn®-Hycan [INCI: 테트라데실 아미노부티로일발릴아미노부티릭 우레아 트리플루오로아세테이트e], Syn®-Glycan [INCI: 테트라데실 아미노부티로일발릴-아미노부티릭 우레아 트리플루오로아세테이트], Regu-Age [INCI: 가수분해된 쌀겨 단백질, 옥시도 환원효소, 글리신 소자 단백질], Pepha-Timp [INCI: 인간 올리고펩티드-20], Colhibin [INCI: 가수분해된 쌀 단백질], Elhibin [INCI: 글리신 소자 단백질, 디소듐 코코암포디아세테이트] 또는 All-Q™ Plus [INCI: 유비퀴논, 토코페롤 아세테이트], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에서 시판되는 Myoxinol™ [INCI: 가수분해된 히비스쿠스 에스쿨렌투스 (*Hibiscus esculentus*) 추출물], Syniorage™ [INCI: 아세틸 테트라펩티드-11], Dermican™ [INCI: 아세틸 테트라펩티드-9], DN-AGE® LS [INCI: 카시아 알라타 (*Cassia alata*) 잎 추출물], Hyalufix GL [INCI: 알피니아 갈란가 (Alpinia Galanga) 잎 추출물], Neurobiox [INCI: 아칠레아 밀레폴리움 (Achillea Millefolium) 추출물], Deliner [INCI: 제아 메이스 (Zea Mays) (옥수수) 커넬 추출물], Lys'lastine V [INCI: 퓨세다눔 그라베올렌스 (ucedanum Graveolens) (딜) 추출물], Extracellium [INCI: 가수분해된 감자 단백질], Proteasyl TP LS 8657 [INCI: 피숨 사티붐 (Pisum Sativum) 추출물], Flavagrum PEG [INCI: PEG-6 이소스테아레이트, 헤스페레틴 라우레이트], Micromerol [INCI: 피루스 말루스 (Pyrus Malus) 열매 추출물], Extracellium [INCI: 가수분해된 감자 단백질], Marine Filling Spheres [INCI: 펜타에리트리틸 테트라이소스테아레이트, 실리카 디메틸 실릴레이트, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 아텔로콜라겐], Triactigen [INCI: 만니톨, 사이클로덱스트린, 효모 추출물, 디소듐 숙시네이트], Eterniskin [INCI: 그리폴라 프론도사 (Grifola Frondosa) 자실체 추출물, 말토덱스트린], Ascotide [INCI: 아스코르빌 포스페이트 숙시노일 펜타펩티드-12], Hyalurosmooth [INCI: 카시아 안구스티폴리아 (Cassia Angustifolia) 씨앗 폴리사카라이드], Indinyl [INCI: 카시아 안구스티폴리아 씨앗 폴리사카라이드], Arganyl [INCI: 아르가니아 스피노사 (Argania Spinosa) 잎 추출물], Sphingoceryl Veg [INCI: 피토-세라미드], Vit-A-Like [INCI: 비그나 아콘티폴리아 (Vigna Acontifolia) 씨앗 추출물], Peptiskin [INCI: 아르기닌/리신 폴리펩티드], Prodejine [INCI: 만니톨, 사이클로덱스트린, 효모 추출물, 디소듐 숙시네이트], Aqu'activ [INCI: 베헤닐 알콜, 글리세릴 올레에이트, 코카미드 MIPA, 칼슘 시트레이트], Elestan [INCI: 글리세린, 마닐카라 (Manilkara) 잎 추출물], Hibiscin HP [INCI: 히비스쿠스 에스쿨렌투스 (Hibiscus Esculentus) 씨앗 추출물] 또는 Litchiderm [INCI: 리치 치넨시스 페리카르프 (Litchi Chinensis Pericarp) 추출물], Exsymol에 의해 시판되는 Algisum C®[INCI:메틸실라놀 만누로네이트] 또는 Hydroxyprolisilane CN®[INCI:메틸실라놀 하이드록시프롤린 아스파르테이트], Lipotec/Lubrizol에서 시판되는 Argireline®[INCI:아세틸 헥사펩티드-8], SNAP-7[INCI:아세틸 헵타펩티드-4], SNAP-8[INCI:아세틸 옥타펩티드-3], Leuphasyl®[INCI:펜타펩티드-18], Inyline®[INCI:아세틸 헥사펩티드-30], Aldenine®[INCI:가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 콩 단백질, 트리펩티드-1], Preventhelia®[INCI:디아미노프로피오노일 트리펩티드-33], Decorinyl®[INCI:트리펩티드-10 시트룰린], Decorinol®[INCI:트리펩티드-9 시트룰린], Trylagen® [INCI:슈도알테로모나스(Pseudoalteromonas) 발효 추출물, 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 콩 단백질, 트리펩티드-10 시트룰린, 트리펩티드-1], Eyeseryl®[INCI:아세틸 테트라펩티드-5], Peptide AC29[INCI:아세틸 트리펩티드-30 시트룰린], Relistase®[INCI:아세틸아르기닐트립토필 디페닐글리신], Thermostressine®[INCI:아세틸 테트라펩티드-22], Lipochroman™[INCI:디메틸메톡시 크로마놀], Chromabright®[INCI:디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트], Antarcticine®[INCI:슈도알테로모나스 발효 추출물], dGlyage®[INCI:리신 HCl, 레시틴, 트리펩티드-9 시트룰린], Vilastene®[INCI:리신 HCl, 레시틴, 트리펩티드-10 시트룰린], Hyadisine®[INCI:슈도알테로모

나스 발효 추출물], Hyanify™[INCI: 사카라이드 아이소머레이트], Diffuporine®[INCI:아세틸 헥사펩티드-37], Silusyne®[INCI:대두(글리신 소야) 오일, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 이소헥사데칸, 소듐 히알루로네이트, 라우릴디모늄 하이드록시프로필 가수분해된 콩 단백질, 아세틸 헥사펩티드-39], Adifyline®[INCI:아세틸 헥사펩티드-38], Delisens™[INCI: 아세틸 헥사펩티드-46] 또는 Telangyn™[INCI: 아세틸 테트라펩티드-40], Institut Europeen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations에서 시판되는 Kollaren®[INCI: 트리펩티드-1, 덱스트란], Vincience/ISP/Ashland에서 시판되는 Collaxyl® IS [INCI: 헥사펩티드-9], Laminixyl IS™ [INCI: 헵타펩티드], Orsirtine™ GL [INCI: 오리자 사티바 (*Oryza sativa*) (쌀) 추출물], D'Orientine™ IS [INCI: 포에닉스 닥틸리페라 (*Phoenix dactylifera*) (데이트) 씨앗 추출물], Phytoquintescine™ [INCI: 에인콘 (Einkorn) (트리티쿰 모노코쿰 (*Triticum monococcum*)) 추출물], Quintescine™ IS [INCI: 디펩티드-4-4], Peptide Vinci 01 [INCI: 펜타-데카펩티드-1], Peptide Vinci 02™ [INCI: 헥사펩티드-3], 아쿠아rize IS™ [INCI: 가수분해된 쌀 추출물], Lanablue [INCI: 조류 추출물], Ederline™ [INCI: 피루스 말루스 (Pyrus Malus) (사과) 씨앗 추출물], Dynachondrine™ ISR [INCI: 가수분해된 콩 단백질], Prolixir S20™ [INCI: 다이머 트리펩티드-43], Phytocohesine™ PSP [INCI: 소듐 베타-시토스테릴 설페이트, 베타-시토스테롤], Perenityl™ IS [INCI: 피루스 콤무니스 (Pyrus Communis) (배) 씨앗 추출물], Caspaline 14™ [INCI:헥사펩티드-42], Peptide Q10™ [INCI:펜타펩티드-34 트리플루오로아세테이트], Survixyl IS™ [INCI: 펜타펩티드-31], ChroNOgen™ [INCI: 테트라펩티드-26] 또는 Telosense™ [제안된 INCI: 가수분해된 콩 단백질, 가수분해된 효모 단백질], Infinitec Activos에서 시판되는 BONT-L-Peptide [INCI: 팔미토일 헥사펩티드-19], TIMP Peptide [INCI: 아세틸헥사펩티드-20], ECM Moduline [INCI: 팔미토일 트리펩티드-28], Renaissance [INCI: 가수분해된 밀 단백질, 팔미토일 데카펩티드-21, 데카펩티드-22, 올리고펩티드-78, 아연 팔미토일 노나펩티드-14], Seppic에서 시판되는 Deepaline™ PVB [INCI: 팔미토일 가수분해된 밀 단백질], Sepilift® DPHP [INCI: 디팔미토일 하이드록시프롤린], Survicode [INCI: 소듐 코코일 알라니네이트], 아쿠아xyl [INCI: 자일리틸글루코시드, 안하이드록실리톨, 자일리톨] 또는 Lipacide PVB [INCI: 팔미토일 가수분해된 밀 단백질], Gattefosse에서 시판되는 Gatuline® Expression [INCI: 아크멜라 올레라세아 (*Acmella oleracea*) 추출물], Gatuline® In-Tense [INCI: 스필란테스 아크멜라 (*Spilanthes acmella*) 꽃 추출물] 또는 Gatuline® Age Defense 2 [INCI: 주글란스 레지아 (*Juglans regia*) (호두) 씨앗 추출물] 또는 Hematite [INCI: 적철석], Biotechmarine에서 시판되는 Thalassine™ [INCI: 조류 추출물], Atrium/Unipex Innovations/Lucas Meyer Cosmetics에서 시판되는 ChroNOline™ [INCI: 카프로오일 테트라펩티드-3-3], Lanablue® [INCI: 조류 추출물], Exo-H [INCI: 알테로모나스 엑소폴리사카라이드 추출물], Exo-T™ [INCI: 비브리오 엑소폴리사카라이드 추출물], Hydriame® [INCI: 물, 글리코사미노글리칸 스클레로튬 검], MDI Complex® [INCI: 글리코스아미노글리칸], Adipofill [INCI: 오르니틴, 포스포리피드, 글리콜리피드] 또는 Thymulen® 4 [INCI: 아세틸 테트라펩티드-2], Coletica/Engelhard/BASF에서 시판되는 EquiStat [INCI: 피루스 말루스 (*Pyrus malus*) 열매 추출물, 글리신 소자 씨앗 추출물] 또는, Juvenesce [INCI: 에톡시디글리콜 및 카프릴릭 트리글리세리드, 레티놀, 우르솔산, 피토나디온, 일로마스타트], Ursolisome [INCI: 레시틴, 우르솔산, 아텔로콜라겐, 잔탄검, 소듐 콘드로이틴 설페이트], Basaline [INCI: 가수분해된 맥아 추출물], Phytokine [INCI: 가수분해된 콩 추출물], Mibelle Biochemistry에서 시판되는 Ameliox [INCI: 카르노신, 토코페롤, 실리붐 마리아눔 (*Silybum marianum*) 열매 추출물] 또는 PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: 말루스 도메스티카 (*Malus domestica*) 과일 세포 배양물], Lipobelle Soyaglicane [INCI: 콩 이소플라본] 또는 DermCom [INCI: 크로커스 크리산투스 벌브 (Crocus Chrysanthus Bulb) 추출물, 아카시아 세네갈 검 (Acacia Senegal Gum), 아쿠아/물], Silab에서 시판되는 Bioxilift [INCI: 핌피넬라 아니숨 (Pimpinella Anisum) 추출물], Papilactyl D [사이퍼루스 에스쿨렌투스 투버 (Cyperus Esculentus Tuber) 추출물], SMS Anti--Wrinkle® [INCI: 안노나 스쿠아모사 (Annona Squamosa) 씨앗 추출물], Astressyl [INCI: 살릭스 알바 (Salix Alba) (일로우 (Willow)) 잎 추출물], Pro-Coll-One+ [INCI: 가수분해된 콩 단백질], Ridulisse C [INCI: 대두], Raffermine [INCI: 가수분

해된 콩 가루], Toniskin [INCI: 효모 추출물] 또는 Coheliss [INCI: 호밀 씨앗으로부터 정제된 아라비녹실란], Active Organics/Arch에서 시판되는 ActiMatrix [INCI: 펩티드 기재 버섯 추출물], Peptamide 6 [INCI: 헥사펩티드-11], Alban Muller에서 시판되는 HPS3 [파라피늄 리퀴둠 (Paraffinum Liquidum), 파디나 파보니카 탈루스 (Padina Pavonica Thalllus) 추출물], Dermapep에서 시판되는 DermaPep A420 [INCI: 미리스토일 테트라펩티드-6, 글리세린, 부틸렌 글리콜] 및 DermaPep A350 [INCI: 미리스톨 트리펩티드-31, 부틸렌 글리콜], Evonik Goldschmidt에서 시판되는 Phytosphingosine SLC [INCI: 살리실로일 피토스핀고신 (Salicyloyl Phytosphingosine)], TEGO Pep 4-17 [INCI: 테트라펩티드-17], Granactive AGE [INCI: 팔미토일 헥사펩티드-14, 리숨 바르바룸 (Lycium Barbarum) 열매 추출물 (고지 베리 (Goji Berry))], Sphingokine NP [INCI: 카프로일 피토스핀고신], TEGO Pep 4-Even [INCI: 글리세린, 테트라펩티드-30], Expanscience Laboratorie에서 시판되는 Collageneer [INCI: 헬란투스 안누스 (Helianthus Annuus) 씨앗 오일, 루피누스 알부스 (Lupinus Albus) 추출물], Effipulp [INCI: 가수분해된 아보카도 단백질] 또는 Actimp 1.9.3 [INCI: 가수분해된 루핀 단백질], IEB에서 시판되는 ECM Protect [INCI: 트리펩티드-2] 또는 Glycosann [INCI: 소듐 콘드로이틴 설페이트], Merk에서 시판되는 Ronacare Cyclopeptide-5 [INCI: 엑토인, 사이클로펩티드-5], Peptron에서 시판되는 Ascotide [INCI: 아스코르빌 포스페이트 숙시노일 펜타펩티드-12], Provital에서 시판되는 Homeostatine [INCI: 엔테로모르파 콤프레사 (Enteromorpha Compressa), 캐살피니아 스피노사 (Caesalpinia Spinosa)], Pronalen Firming [INCI: 레이디스 티스틀 (Lady's Thistle) 추출물, 레이디스 맨틀 (Lady's Mantle) 추출물, 호르세테일 (Horsetail) 추출물, 콩 싹 추출물, 밀 싹 추출물, 알파파 추출물, 무 추출물, 물 (아쿠아), 부틸렌 글리콜, 데실 글루코시드] 및 Vitasource [INCI: 프로판디올, 물, 바이칼린 (Baicalin)], Rahn에서 시판되는 Reforcyl [INCI: 글루타민, 데실 글루코시드, 펜에틸 알콜, 시스투스 인카누스 (Cistus Incanus) 꽃/잎/줄기 추출물, 기노스템마 프타필룸 (Gynostemma Pntaphyllum) 잎/줄기 추출물], Proteolea [INCI: 레반, 데실 글루코시드, 올레아 유로파에아 (Olea Europaea) 잎 추출물, 펜에틸 알콜, 지지푸스 주주바 (Zizyphus Jujuba) 씨앗 추출물] 및 Vitaderm [INCI: 가수분해된 쌀 단백질, 일렉스 아쿠아폴리움 (Ilex 아쿠아folium) 추출물, 소듐 우르솔레이트, 소듐 올레아놀레이트], Solabia에서 시판되는 Peptiskin [INCI: 아르기닌/리신 폴리펩티드], Nuteline C [INCI: 가수분해된 헤이즐넛 단백질] 및 Radicaptol [INCI: 프로필렌 글리콜, 물, 파시플로라 인카르나타 (Passiflora Incarnata) 추출물, 리베스 니그룸 (Ribes Nigrum) 잎 추출물, 비티스 비니페라 (Vitis Vinifera) 잎 추출물], Soliance에서 시판되는 StimulHyal [INCI: 칼슘 케토글루코네이트], Dakaline [INCI: 프루누스 아미그알루스 둘시스 (Prunus Amygdalus Dulcis), 아노게이수스 레이오카르푸스 (Anogeissus Leiocarpus) 껍질 추출물], RenovHyal [INCI: 소듐 히알루로네이트] 및 Viapure Boswellia [INCI: 보스웰리아 세라타 (Boswellia Serrata) 추출물], Symrise에서 시판되는 SymPeptide 222 [INCI: 미리스토일 펜타펩티드-8], SymPeptide 225 [INCI: 미리스토일 펜타펩티드-11], SymPeptide 239 [INCI: 미리스토일 옥타펩티드-1], SymPeptide 230 [INCI: 미리스토일 헥사펩티드-4], Ca^{2+} 채널의 길항제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 알베린(alverine), 망간 또는 마그네슘 염, 특정 이차 또는 삼차 아민, 레티놀 및 이의 유도체, 이데베논(idebenone) 및 이의 유도체, 코엔자임 Q10 및 이의 유도체, 보스웰산(boswellic acid) 및 이의 유도체, GHK 및 이의 유도체 및/또는 염, 카르노신 및 이의 유도체, DNA 복구 효소, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 포토릴아제(photolyase) 또는 T4 엔도누클레아제 V, 또는 클로라이드 채널 효능제 및/또는 이의 혼합물로부터 선택된다.

[0117] 또 다른 특정 구체예에서, UV 및 IR 선을 여과할 수 있는 제제는 비제한적 예로 자외선 A 및/또는 B 선에 대한 유기 또는 무기 천연 활성의 광보호인자, 예컨대, 치환된 벤조트리아졸, 치환된 바이페닐 아크릴레이트, 니켈의 유기 착물, 움벨리페론, 우로카닉산, 바이페닐의 유도체, e-스틸벤, 3-벤질리덴 캄포르, 및 이들의 유도체 예컨대, 3-(4-메틸벤질리덴)캄포르; 4-아미노벤조산의 유도체, 2-에틸헥실 4-(디메틸아미노)벤조에이트, 2-옥틸 4-(디메틸아미노)벤조에이트 및 아밀 4-(디메틸아미노)벤조에이트; 신남산 에스테르, 예컨대, 2-에틸헥실 4-메톡시신나메이트 또는 디에틸아미노 하이드록시벤조일 헥실 벤조에이트, 프로필 4-메톡시신나메이트, 이소아밀 4-메톡시신나메이트, 2-에틸헥실 2-시아노-3,3-페닐 신나메이트 (옥토크릴렌); 살리사이클릭산 에스테르, 예컨대, 2-에틸헥실 살리실레이트, 4-이소프로필 벤질 살리실레이트, 호모멘틸 살리실레이트; 벤조페논의 유도체, 예컨대, 2-하이드록시-4-메톡시벤조페논, 2-하이드록시-4-메톡시-4'-메틸벤조페논, 2,2'-디하이드록시-4-메톡시벤조페논; 벤잘말론산 에스테르, 예컨대, 디-2-에틸헥실 4-메톡시벤잘말로네이트; 트리아진의 유도체 예컨대, 2,4,6-트리아닐리노, *p*-카르보-2'-에틸-1'-헥실옥시-1,3,5-트리아진, 옥틸 트리아존 또는 디옥틸부타미도트리아존; 프로판-1,3-디온 예컨대, 1-(4-3차-부틸페닐)-3-(4'-메톡시페닐)프로판-1,3-디온; 케토트리사이클로(5.2.1.0)데칸의 유도체; 2-페닐벤지미다졸-5-설폰산; 벤조페논 설폰산의 유도체 예컨대, 2-하이드록시-4-메톡시벤조페논-5-설폰산 및 이의 염; 4-(2-옥소-3-보르닐리덴메틸)벤젠설폰산, 벤조일메탄의 유도체, 예컨대, 벤조일메탄 2-메틸-5-(2-옥소-3-보르닐리덴)설폰산, 예컨대

1-(4'-3차-부틸페닐)-3-(4'-메톡시페닐)프로판-1,3-디온, 4-3차-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 1-페닐-3-(4'-이소프로필페닐)-프로판-1,3-디온, 엔아민의 화합물, 안트라닐레이트, 실리콘, 벤즈이미다졸의 유도체, 이미다졸린, 벤조 알릴의 유도체, 둘 모두 Lipotec에서 시판되는 Chromabright® [INCI: 디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트] 또는 Preventhelia® [INCI: 디아미노프로피오닐 트리펩티드-33], 금속 산화물 예컨대, 아연, 티타늄, 철, 지르코늄, 규소, 망간, 알루미늄 및 세륨 산화물; 실리케이트, 탤크, 바륨 설페이트, 아연 스테아레이트, 카본 나노튜브 및/또는 이의 혼합물에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0118] 또 다른 특정 구체예에서, 미백제 또는 탈색소침착 제제 또는 멜라닌 합성 억제제는 비제한적 예로, 특히 아칠레아 밀레폴리움(*Achillea millefolium*), 알로에 베라(*Aloe vera*), 아라디라크타 인디카(*Aradirachta indica*), 아스무나 자포니카(*Asmuna japonica*), 오토카르푸스 인시수스(*Autocarpus incisus*), 비덴스 필로사(*Bidens pilosa*), 브로우소네티아 파피리페라(*Broussonetia papyrifera*), 클로렐라 불가리스(*Chlorella vulgaris*), 시미시푸가 라세모사(*Cimicifuga racemosa*), 엠블리카 오피시날리스(*Emblica officinalis*), 글리시리자 글라브라(*Glycyrrhiza glabra*), 글리시리자 우랄렌시스(*Glycyrrhiza uralensis*), 일렉스 푸르푸레아(*Ilex purpurea*), 리구스티쿰 루시둠(*Ligusticum lucidum*), 리구스티쿰 왈리키이(*Ligusticum wallichii*), 미트라카르푸스 스카베르(*Mitracarpus scaber*), 모린다 시트리폴리아(*Morinda citrifolia*), 모루스 알바(*Morus alba*), 모루스 봄비시스(*Morus bombycis*), 나린지 크레눌라타(*Naringi crenulata*), 프루누스 도메스티쿠스(*Prunus domesticus*), 슈도스텔라리애 라딕스(*Pseudostellariae radix*), 루멕스 크리스푸스(*Rumex crispus*), 루멕스 옥시덴탈리스(*Rumex occidentalis*), 사핀두스 무쿠로시(*Sapindus mukurossi*), 삭시프라지아 사르멘토사(*Saxifragia sarmentosa*), 스쿠텔라리아 갈레리쿨라테(*Scutellaria galericulate*), 세둠 사르멘토숨 분게(*Sedum sarmentosum bunge*), 스텔라리아 메디카(*Stellaria medica*), 트리티쿰 불가레(*Triticum Vulgare*), 아르크토스타필로스 우바 우르시(*Arctostaphylos Uva ursi*) 또는 휘타니아 솜니페라(*Whitania somnifera*)의 추출물 및/또는 특히 Lipotec/Lubrizol에서 시판되는 Lipochroman™ [INCI: 디메틸메톡시 크로마놀], Chromabright® [INCI: 디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트], Alban Muller에서 시판되는 Whitami [INCI: 말토덱스트린, 파파인, 티타늄 디옥시드, 안겔리카 아쿠틸로바 (Angelica Acutiloba) 뿌리 추출물, 사포스니코비아 디바리카타 (Saposhnikovia Divaricata) 뿌리 추출물, 티옥산, 카올린, 아스코르빌 글루코시드, 피누스 피나스터 (Pinus Pinaster) 껍질 올리고머 프로안토시아니딘]; Arch에서 시판되는 NAB® Asafetida 추출물 [INCI: 아쿠아 (물), 부틸렌 글리콜, 에톡시디글리콜, 페룰라 포에티다 (Ferula Foetida) 추출물]; Campo Research에서 시판되는 Licorice Roots Extract [INCI: 감초 (글리시리자 글라브라 (Glycyrrhiza Glabra)) 추출물]; CLR에서 시판되는 Belides™ [INCI: 벨리스 페레니스 (Bellis Perennis) (데이지) 꽃 추출물]; Codif에서 시판되는 Algowhite [INCI: 아스코필룸 노도숨 (Ascophyllum Nodosum) 추출물]; Coletica/Engelhard/BASF에서 시판되는 Biowhite™ [INCI: 삭시프라가 사르멘토사 (Saxifraga Sarmentosa) 추출물, 비티스 비니페라 (Vitis Vinifera) (포도) 열매 추출물, 부틸렌 글리콜, 물, 모루스 봄비시스 (Morous bombycis) 뿌리 추출물, 스쿠텔라리아 바이칼렌시스 (Scutellaria Baicalensis) 뿌리 추출물, 디소듐 EDTA], Melarrest® A [INCI: 글리세린, 락트산, 누룩산, 아스코르브산], Melarrest® L [INCI: 물, 사이클로펜타실록산, 부틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 포스포리피드, 글리시리자 글라브라 (감초) 추출물, 누룩산, 암모늄 글리시리제이트], Vitagen [INCI: 아미노프로필 아스코르빌 포스페이트] 또는 Collalift [INCI: 가수분해된 맥아 추출물]; DC Ingredients에서 시판되는 DC Skin Bright™ [INCI: PEG-12 글리세릴 디스테아레이트, 메틸 디히드록시벤조에이트, 에톡시디글리콜, 폴리에틸렌, 물]; Doosan에서 시판되는 DS-WHITEKLE [INCI: 아세틸피토스핀고신]; Evonik Goldschmidt에서 시판되는 TEGO Cosmo C 250 [INCI: 1-메틸히단토인-2-이미드] 및 TEGO Pep 4-Even [INCI: 글리세린, 테트라펩티드-30]; Exsymol에서 시판되는 Albatin® [INCI: 아미노에틸포스핀산, 부틸렌 글리콜, 물]; Gattefosse에서 시판되는 Synerlight™ [INCI: 악티니디아 치넨시스 (Actinidia Chinensis) (키위) 열매 물, 부틸렌 글리콜, 알콜, 소포라 안구스티폴리아 (Sophora Angustifolia) 뿌리 추출물]; Greentech에서 시판되는 Clerilys™ [INCI: 물, 쿠쿠미스 산티부스 (Cucumis Santivus), 모루스 알바 (Morus Alba) 추출물, 히비스쿠스 사브다리파 (Hibiscus Sabdariffa) 추출물, 와인 추출물]; IEB/Unipex에서 시판되는 Melanostatine®-5 [INCI: 덱스트란, 노나펩티드-1]; L. Serobiologiques/Cognis/BASF에서 시판되는 Actiwhite™ [INCI: 물, 글리세린, 수크로스 디라우레이트, 폴리소르베이트 20, 피숨 사티붐 (Pisum Sativum) 추출물], Active® Powder Whiteness [INCI: 물, 라우릴 메타크릴레

이트/글리콜 디메타크릴레이트 공중합체, 부틸렌 글리콜, 디카프릴릴 에테르, 티타늄 디옥시드, 조류, 시트르산, 소듐 시트레이트, 왈테리아 인디카 (Waltheria Indica) 잎 추출물, 페룰산, 폴리글리세릴-2-디폴리히드록시스테아레이트], Dermawhite® NF LS 9410 [INCI:만니톨, 소듐 글루코네이트, 시트르산, 소듐 시트레이트, 왈테리아 인디카 잎 추출물, 덱스트린, 페룰산], Radianskin™ [INCI: 하이드록시페녹시 프로피온산]; Lipochemicals에서 시판되는 Lipobrite® HCA-4 [INCI:PEG-4, 히드록시신남산]; Lucas Meyer에서 시판되는 Whitessence™ [INCI: 아르토카르푸스 헤테로필루스 (Artocarpus Heterophyllus) 씨앗 추출물, 말토덱스트린, 디소듐 포스페이트, 소듐 포스페이트]; Merck에 의해 판매되는 Emblica™ [INCI: 필란투스 엠블리카 (Phyllanthus Emblica) 열매 추출물]; Mibelle에 의해 시판되는 SulforaWhite [INCI: 레피디움 사티붐 스프로우트 (Lepidium Sativum Sprout) 추출물, 글리세린, 레시틴, 페녹시에탄올, 아쿠아], Delentigo™ [INCI: 레피디움 사티붐 스프로우트 추출물, 레시틴, 콩 이소플라본, 폴리소르베이트 80, 알콜, 글리세린, 페녹시에탄올, 물]; Pentapharm/DSM에 의해 시판되는 Alpha-Arbutin [INCI: 알파-아르부틴], Gigawhite [INCI:물, 글리세린, 말바 실베스트리스 (Malva Sylvestris) (맬로우) 추출물, 멘타 피페리타 (Mentha Piperita) 잎 추출물, 프리뮬라 베리스 (Primula Veris) 추출물, 알케밀라 불가리스 (Alchemilla Vulgaris) 추출물, 베로니카 오피시날리스 (Veronica Officinalis) 추출물, 멜리사 오피시날리스 (Melissa Officinalis) 잎 추출물, 아칠레아 밀레폴리움 (Achillea Millefolium) 추출물], Melawhite® [INCI: 백혈구 추출물, AHA], Melfade®-J [INCI:물, 아르크토스타필로스 우바-우르시 (Arctostaphylos Uva-Ursi) 잎 추출물, 글리세린, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트] 또는 Regu-Fade [INCI: 레스베라트롤 (Resveratrol)]; Rahn에 의해 시판되는 CellActive® White [INCI: 아쿠아, 변성 알콜, 니아신아미드, 아연 PCA, 콜레라 불가리스/루피누스 알부스 단백질 발효물, 나스투르튬 오피시날레 (Nasturtium Officinale) 추출물], Illumiscin ®[INCI:글리세린, 아쿠아 (물), 올레아 유로패아 (Olea Europaea) 잎 추출물, 아스코르빌 글루코시드, Zinc PCA]; Sederma/CRODA에 의해 시판되는 Arlatone™ Dioic DCA [INCI: 옥타데센디오산, BHT], Etioline™ [INCI:글리세린, 부틸렌 글리콜, 아르크토스타필로스 우바 우르시 잎 추출물, 미트라카르푸스 스카버 (Mitracarpus Scaber) 추출물], Lumiskin™ [INCI: 카프릴/카프르 트리글리세리드, 디아세틸볼딘], Melaclear™ 2 [INCI:글리세린, 물, 디티아옥탄디올, 글루콘산, 수틸라인스, 베타-카로텐], Lumisphere™ [INCI:물 (아쿠아), 티타늄 디옥시드, 폴리소르베이트 20, 세틸 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리메틸메타크릴레이트, 트릴라우린, 디아세틸 볼딘], O.D.A.white™ [INCI: 옥타데센디오산], Wonderlight™ [INCI: 후물루스 루풀루스 (Humulus Lupulus) (홉스 (Hops)) 스트로빌 (Strobile)]; Seppic에 의해 시판되는 Sepiwhite™ MSH [INCI: 운데실레노닐 페닐알라닌], Sepicalm™ VG [INCI:소듐 팔미토일 프롤린, 님파아 알바 (Nymphaea Alba) 꽃 추출물]; Silab에 의해 판매되는 Clariskin II [INCI: 트리티쿰 불게어 (Triticum Vulgare) 추출물], Dermalight® [INCI: 트로팰올룸 마주스 (Tropaeolum Majus) 추출물], Whitonyl® [INCI: 팔마리아 팔마타 (Palmaria Palmata) 추출물]; Dermapep에 의해 판매되는 DermaPep A350 [INCI: 미리스톨 트리펩티드-31, 부틸렌 글리콜] 또는 DermaPep W411 [INCI: 팔미토일 헥사펩티드-36, 메틸 운데세노일 루시네이트, 부틸렌 글리콜], Codif에 의해 판매되는 Neurolight.61G [INCI: 글리세린, 물, 판크라튬 마리티뭄 (Pancratium Maritimum) 추출물], Sinerga에 의해 판매되는 Azeloglicina® [INCI:포타슘 아젤라오일 디글리시네이트]; Soliance에 의해 판매되는 Whitesphere Premium [INCI:수크로스 팔미테이트, 부틸렌 글리콜, 글리세릴 리놀레에이트, 프루누스 아미그달루스 둘리시스 (Prunus Amygdalus Dulcis), 아몬드 오일, 물 (아쿠아), 글리시리자 글라브라 (Glycyrrhiza Glabra) (감초) 뿌리 추출물, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 운다리아 핀나티피다 (Undaria Pinnatifida) 추출물], Axolight [INCI: 트리티쿰 애스티붐 (Triticum Aestivum) 추출물]; Symrise에 의해 판매되는 SymWhite® [INCI: 페닐에틸 레소르시놀], Extrapone™ Nutgrass GW [INCI: 사이퍼루스 로툰두스 (Cyperus Rotundus) 뿌리 추출물]; Sytheon에 의해 판매되는 Synovea® HR [INCI: 헥실레소르시놀]; Unipex에 의해 판매되는 β-White [INCI:물, 부틸렌 글리콜, 수소화된 레시틴, 소듐 올레에이트, 올리고펩티드-68, 디소듐 EDTA]; Vincience/ISP에 의해 판매되는 Achromaxyl™ [INCI: 브라시카 나푸스 (Brassica Napus) 추출물]; 아르부틴 및 이의 이성질체, 코직산 및 이의 유도체, 비타민 C 및 이의 유도체, 비제한적 예로, 6-O-팔미토일 아스코르브산, 디팔미토일 아스코르브산, 아스코르빅-2-포스페이트 산으로부터의 마그네슘 염 (MAP), 아스코르빅-

2-포스페이트 산으로부터의 소듐 (NAP), 아스코르빌 글루코시드 또는 아스코르빌 테트라이소팔미테이트 (VCIP), 레티놀 및 레티노인 및 이소트레티노인을 포함하는 이의 유도체, 이데베논, 하이드록시벤조산 및 이의 유도체, 플라보노이드, 콩 추출물, 레몬 추출물, 오렌지 추출물, 은행 추출물, 오이 추출물, 게라늄 추출물, 월귤나무 추출물, 캐롭 추출물, 계피 추출물, 마조람 추출물, 로즈마리 추출물, 정향 추출물, 감초 가용성 추출물, 블랙베리 잎의 추출물, 니아신아미드, 리퀴리틴, 레조르시놀 및 이의 유도체, 하이드로퀴논, α-토코페롤, ν-토코페롤, 아젤라산, 레스베라톨, 수은 염, 리놀레산 염, α-리포산, 디하이드로피로산, 알파 하이드록시 산, 베타 하이드록시 산, 엘라그산, 페룰산, 신남산, 올레아놀산, 알로에신 및 이의 유도체 및/또는 세린 프로테아제 활성의 억제제, 비제한적 예로, 트립타제, 트립신 또는 PAR-2 활성의 억제제로부터 선택된다.

[0119] 또 다른 특정 구체예에서, DNA 보호제, DNA 복구제 및/또는 줄기 세포 보호제가 비제한적 예로, Vincience/ISP/Ashland에 의해 판매되는 GP4G SP [INCI: 아쿠아, 글리세린, 아레트미아 (Aretmia) 추출물], Heliostatine [INCI: 아쿠아, 글리세린, 피숨 사티붐 (Pisum Sativum) 추출물], Orsirtine [INCI: 아쿠아, 글리세린, 오리자 사티바 (Oryza Sativa) 추출물], Chronogen [INCI: 아쿠아, 부틸렌 글리콜, 테트라펩티드 (제안된 INCI)], Survixyl IS [INCI: 물, 부틸렌 글리콜, 펜타펩티드-31] 및 Chrondricare [INCI: 아쿠아, 부틸렌 글리콜 펜타펩티드-28]; Atrium Innovations/Lucas Meyer Cosmetics에 의해 판매되는 Lanacityn® [INCI: 글리세린, 아쿠아, 알테로모나스 (Alteromonas) 발효 추출물, 키산텔룸 인디쿰 (Chysanthellum indicum) 추출물]; CLR에 의해 판매되는 Repair Complex [INCI: 비피다 (Bifida) 발효 세포 용해물]; Codif에 의해 판매되는 Phycojuvenine [INCI: 라미나리아 디지타타 (Laminaria Digitata)]; Induchem에 의해 판매되는 Unirepair T-43 [INCI: 부틸렌 글리콜, 아세틸 티로신, 프롤린, 가수분해된 식물성 단백질, 아데노신 트리포스페이트]; Symrise에 의해 판매되는 Dragosine [INCI: 카르노신 (Carnosine)]; Laboratories Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 판매되는 DN-Age [INCI: 카시아 알라타 (Cassia Alata) 잎 추출물]; Mibelle Biochemistry에 의해 판매되는 Helioguard [INCI: 리포좀 내로 캡슐화된 포르피라 움빌리칼리스 (Porphyra Umbilicalis)], PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: 피토셀텍 말루스 도메스티카 (PhytoCellTec Malus Domestica)] 또는 PhytoCellTec Argan [INCI: 아르가니아 스피노사 스프로우트 세포 (Argania Spinosa Sprout Cell) 추출물, 아이소말트, 레시틴, 소듐 벤조에이트, 아쿠아]; Pentapharm/DSM에 의해 판매되는 Pepha-Protect [INCI: 물 멜론 추출물]; Rahn에 의해 판매되는 Celligent [INCI: 헬리안투스 안누스 (Helianthus Annuus) 씨앗 오일, 에틸 페룰레이트, 폴리글리세릴-5 트리올레에이트, 로즈마리누스 오피시날리스 (Rosmarinus Officinalis) 잎 추출물, 아쿠아, 디소듐 우리딘 포스페이트] 또는 Defensil [INCI: 옥틸 도데카놀, 에춤 플란타기늄 (Echium Plantagineum) 씨앗 오일, 카르디오스퍼뭄 할리카카붐 (Cardiospermum Halicacabum) 추출물, 헬리안투스 안누스 (Helianthus Annuus) 씨앗 오일 비비누화물]; Sederma/Croda에 의해 판매되는 Venuceane [INCI: 테르무스 테르모필루스 (Thermus Thermophilus) 발효물, 글리세린], UV-Soft [INCI: 효모 추출물], Renovage [INCI: 카프릴/카프르 트리글리세리드, 테프레논], Juvinity [INCI: 카프릴/카프르 트리글리세리드, 게라닐게라닐프로파놀 (제안됨)], Phytessence Holyherb [INCI: 부틸렌 글리콜, 에리오딕티온 칼리포르니쿰 (Eriodictyon Californicum) (홀리허브 (Holyherb)) 꽃/잎/줄기 추출물] 또는 Resistem [INCI: 글리세린, 글로불라리아 코르디폴리아 (Globularia Cordifolia) 발효물]; 및 Silab에 의해 판매된 Heliomoduline [INCI: 목화씨앗으로부터의 저분자량 펩티드] 또는 Stem-C-Guard [가수분해된 완두콩]에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0120] 또 다른 특정 구체예에서, 반응성 카르보닐 종 스캐빈저, 자유 라디칼 스캐빈저 및/또는 항-당화 제제, 탈독소화제, 항산화제 및/또는 항-오염제는 비제한적 예로, 카르노신 및 이의 유도체, GHK [INCI: 트리펩티드-1] 및 이의 염 및/또는 유도체, Vincience/ISP/Ashland에 의해 판매되는 Quintescine IS [INCI: 디펩티드-4]; Atrium Innovations/Lucas Meyer Cosmetics에 의해 판매되는 Melitane [INCI: 덱스트란, 아세틸 헥사펩티드-1], Homeoxy [INCI: 엔테로모르파 콤프레사 (Enteromorpha Compressa), 팔마리아 팔마타 (Palmaria Palmata) 추출물] 또는 Lanatellis [INCI: 글리세린, 아쿠아, 크리산텔룸 인디쿰 (Chrysantellum Indicum) 추출물, 카멜리아 시넨시스 (Camellia Sinensis) 잎 추출물]; CLR에 의해 판매되는 Protectan [INCI: 락토코커스 (Lactococcus) 발효 세포용해물]; Codif에 의해 판매되는 Phycosaccharide [INCI: 물, 가수분해된 알긴, 마그네슘 설페이트, 망간 설페이트] 또는 Algowhite [INCI: 물, 아스코필룸 노도숨 (Ascophyllum Nodosum) 추출물]; Pentapharm/DSM에 의해 판매되는 Preregen [INCI: 글리신 소자 (대두) 단백질, 옥시도 환원효소], Edelweiss GC [INCI: 레온토포디움 알피눔 (Leontopodium Alpinum) 추출물], Lipogard [INCI: 스쿠알렌, 유비퀴논], Nectapure [INCI: 부들레자 다비디 (Buddleja Davidii) 추출물, 티무스 불가리스 (Thymus Vulgaris) 추출물], Alpaflor Nectapure [INCI: 부들레자 다비디 (Buddleja Davidii) 추출물, 티무스 불가리스 추출물, 글리세린, 물] 또는 Dismutin-BT [INCI: 사카로마이세스 세레비시애의 천연 효모 균주로부터의 고도로 정제된 SOD]; Evonik Goldschmidt에 의해 판매되는 TEGO Turmerone [INCI: 쿠르쿠마 론가 (Curcuma Longa) 추출물];

Expanscience Laboratoires에 의해 판매되는 Hierogaline [INCI: 트리티쿰 불게어 (Triticum Vulgare) (밀) 싹 오일 비비누화물, 시새뭄 인디쿰 (Sesamum Indicum) (참깨) 오일 비비누화물]; Exsymol에 의해 판매되는 Glistin [INCI: 글루타밀아미도에틸 인돌, 아쿠아], Glutrapeptide [INCI: 아쿠아, 피로글루타밀아미도에틸 인돌], Algisium C [INCI: 메틸실라놀 만누로네이트], Silysin C [INCI: 실라네트리올 리시네이트], Exsy-Arl [INCI: 프롤린아미도에틸 이미다졸, 부틸렌 글리콜, 아쿠아] 또는 OTZ-10 [INCI: 아쿠아, 옥소티아졸리딘]; Gattefosse에 의해 판매되는 Gatuline Skin-Repair Bio [INCI: 알콜, 물, 오노포르둠 아칸티움 꽃/잎/줄기 추출물]; Lipotec/Lubrizol에 의해 판매되는 Preventhelia® [INCI: 디아미노프로피오닐 트리펩티드-33], Aldenine® [INCI: 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 콩 단백질, 트리펩티드-1], Lipochroman™ [INCI: 디메틸메톡시 크로마놀], Thermostressine® [INCI: 아세틸 테트라펩티드-22] 또는 Bodyfensine® [INCI: 아세틸 디펩티드-3 아미노헥사노에이트]; Greentech에 의해 판매되는 Setiline [INCI: 가수분해된 트리고넬라 포에눔-그래쿰 (Trigonella Foenum-Graecum) 씨앗 추출물]; Laboratoires Seobiologiques/Cognis/BASF에 의해 판매되는 Sunactyl [INCI: 만니톨, 피숨 사티붐 (Pisum Sativum) 추출물, 히스티딘 HCl, 아르기닌, 사이클로덱스트린, 덱스트린, 효모 추출물, 아세틸 티로신, 피리독신 HCl, 카야 세네갈렌시스 (Khaya Senegalensis) 껍질 추출물, 니코틴아미드, 아데닌 디누클레오티드, 디소듐 숙시네이트, 아스파르트산], Imidinyl [INCI: 타마린두스 인디카 (Tamarindus Indica) 씨앗 폴리사카라이드], Phystrogene [INCI: 부틸렌 글리콜, 말바 실베스트리스 (Malva Sylvestris) (맬로우) 추출물, 잔탄 검] 또는 Purisoft [INCI: 모린가 프테로기스페르마 (Moringa Pterogysperma) 씨앗 추출물]; Mibelle Biochemistry에 의해 판매되는 AquaCacteen [INCI: 글리세린, 오푼티아 피쿠스 인디카 (Opuntia Ficus Indica) 줄기 추출물, 페녹시에탄올, 아쿠아], Trimoist (KMF) [INCI: 소듐 스테아로일 락틸레이트, 레틸 알콜, 식물성 오일, 토코페롤 아세테이트, 글리세린, 글리신 소자 스테롤, 소듐 락테이트, 소듐 바르복시메틸 베타글루칸, 카르노신], MelanoBronze [INCI: 비텍스 아그누스 카스투스 (Vitex Agnus Castus) 추출물 (승려의 후추 추출물 (피토-엔돌핀)), 아세틸 티로신], CM-Glucan [INCI: 소듐 카르복시메틸 베타글루칸, 페녹시에탄올, SunActin [INCI: 헬리안투스 안누스 (Helianthus Annuus) (해바라기) 발아 추출물, 토코페롤, 글리세린, 레시틴, 페녹시에탄올, 아쿠아], GSP-T skin [INCI: 글리세린, 알콜, 아쿠아, PEG-40 수소화된 캐스터유, 비티스 비니페라 (Vitis Vinifera) (포도) 씨앗 추출물] 또는 Detoxophane [INCI: 레피듐 사티붐 (Lepidium Sativum) 발아 추출물, 레시틴, 페녹시에탄올, 글리세린, 물]; Sederma/Croda에 의해 판매되는 Bacocalmine [INCI: PEG-8, 보코파 몬니에라 (Bacopa Monniera) 추출물, 물 (아쿠아), 하이드록시에틸 셀룰로스], Kombuchka [INCI: 사카로마이세스/질리늄 블랙 티 (Saccharomyces/Xylinum Black Tea) 발효물, 글리세린, 하이드록시에틸 셀룰로스] 또는 Prodizia [INCI: 알비지아 줄리브리신 (Albizia Julibrissin) 추출물, 글리세린]; Seppic에 의해 판매되는 Extramel C [INCI: 하이드록시프로필트리모늄 말토덱스트린 교차중합체, 쿠쿠미스 멜로 (Cucumis Melo) (멜론) 열매 추출물]; Silab에 의해 판매되는 Defensine [INCI: 트리티쿰 불게어 (Triticum Vulgare) 싹 추출물] 또는 Antiglyskin [INCI: 아쿠아, 헬리안투스 안누스 (Helianthus Annuus) 씨앗 추출물]; Sinergia에 의해 판매되는 ATP 23 [INCI: 아젤로일 테트라펩티드-23]; Solabia에 의해 판매되는 Glycofilm [INCI: 바이오사카라이드 검-4]에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0121] 적용

[0122] 또 다른 양태에서, 본 발명은 의약에 사용하기 위한 특히, 암 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0123] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부, 모발 및/또는 점막의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0124] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부, 모발 및/또는 점막의 비용적, 비-치료학적 처치 및/또는 관리를 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 특히, 피부, 모발 및/또는 점막의 노화 및/또는 광노화의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다.

[0125] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 노화의 예방 및/또는 지연 및/또는 세포 특히, 피부, 모발 및 점막 세포의 수명 증가에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0126] 또 다른 양태에서, 본 발명은 DNA 보호 및/또는 손상된 DNA의 복구, 특히 피부, 모발 및/또는 점막의 DNA 보호 및/또는 손상된 DNA의 복구에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0127] 또 다른 양태에서, 본 발명은 ROS, 특히 피부, 모발 및/또는 점막에서 ROS의 탈독소화에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0128] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 아폽토시스의 조절 특히, 세포 아폽토시스의 억제 또는 자극에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0129] 또 다른 양태에서, 본 발명은 염증, 특히 피부 및/또는 점막의 염증 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0130] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FOXO 바람직하게는, FOXO3에 의해 조절된 단백질 발현의 자극 및 특히, 피부, 모발 및/또는 점막의 FOXO 바람직하게는, FOXO3에 의해 조절되는 단백질 발현의 자극에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0131] 대안적으로, 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

[0132] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 피부, 모발 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리 방법에 관한 것이다. 특히, 피부, 모발 및/또는 점막의 노화 및/또는 광노화의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다.

[0133] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 DNA 보호 및/또는 손상된 DNA의 복구 방법에 관한 것이다. 특히, 피부, 모발 및/또는 점막에서 DNA 보호 및/또는 손상된 DNA의 복구를 위한 것이다.

[0134] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 세포 노화의 예방 및/또는 지연 및/또는 세포 수명의 증가 방법에 관한 것이다. 특히, 피부, 모발 및/또는 점막에서 세포 노화의 예방 및/또는 지연 및/또는 세포 수명의 증가를 위한 것이다.

[0135] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 ROS의 탈독소화 방법에 관한 것이다. 특히, 피부, 모발 및/또는 점막에서 ROS의 탈독소화를 위한 것이다.

[0136] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 세포 아폽토시스의 조절 방법에 관한 것이다. 특히, 피부 및/또는 점막에서의 세포 아폽토시스에 관한 것이다. 특히, 세포 아폽토시시의 억제 또는 자극을 위한 것이다.

[0137] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 염증 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 피부 및/또는 점막에서의 염증에 관한 것이다.

[0138] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약제학적 유효량의 적어도 하나의 상기 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 FOXO에 의해 조절된 단백질 발현의 자극 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, FOXO는

FOXO3이며, 특히, 이는 피부, 모발 및/또는 점막에서 발견된다.

[0139] 바람직한 구체예에서, 손상된 DNA는 비제한적 예로, 방사선, 화학물질과의 접촉, 세포 기능부전 및 자기장으로의 노출에 의해 초래된다. 특히, 방사선은 비제한적 예로, 자외선, X 선, 이온화 방사선 및 방사능에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 특히, DNA를 손상시킬 수 있는 화합물질은 비제한적 예로 방향족 하이드로카본, 방향족 아민, 석면, 벤젠, 아플라톡신 또는 비닐 클로라이드에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0140] 특정 구체예에서, 세포 노화의 지연은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌졸증, 피부 위축, 엘라스틴분해, 주름, 피지선의 증식, 노인성 흑자, 노화와 탈모, 만성 피부 궤양, 및 상처 치유 능력의 노화-관련 악화, 퇴행성 관절 질병, 골다공증, 면역계의 노화 관련 악화, 동맥 경화, 석회화, 혈전 및 동맥류를 포함하는 혈관 시스템의 노화 관련 질환; 및 노화 관련 황반 변성의 치료 및/또는 예방이다.

[0141] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 포유동물의 신체 내, 바람직하게는 인간의 신체 내에서 화합물과 작용 부위 사이에 접촉을 야기시키는 임의의 수단에 의해, 보다 바람직하게는 화합물을 함유하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여는 국소, 경피, 경구 또는 비경구적 적용에 의해 수행된다. 또 다른 특정 양태에서, 국소 또는 경피 적용은 이온삼투요법, 소노포레시스, 전기천공, 기계적 압력, 삼투압 구배, 폐쇄 치료, 미세주사, 압력에 의한 바늘이 없는 주사, 미세전자 패치, 안면 마스크 또는 이의 임의의 조합에 의해 수행된다.

[0142] 적용 또는 투여 빈도는 각각의 피검체의 필요에 따라 매우 다양할 수 있고, 1개월에 1회 내지 하루에 10회, 바람직하게는 1주일에 1회 내지 하루에 4회, 더욱 바람직하게는 1주일에 3회 내지 하루에 2회, 더욱 더 바람직하게는 하루에 1회의 적용이 권장된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143] 구체예의 실시예

[0144] 전반적 방법

[0145] 모든 시약 및 용매는 합성 품질이고 어떠한 추가 처리 없이 이용된다.

[0146] 약어

[0147] 아미노산에 대해 사용된 약어는 문헌*[Eur. J. Biochem., (1984), 138, 9-37]*에 개설된 1983 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회 권고를 따른다.

[0148] ®, 수지; 2-ClTrt-®, 2-클로로트리틸 수지; Ac, 아세틸; AM, 2-[4-아미노메틸-(2,4-디메톡시페닐)]페녹시아세트산; Asn, 아스파라긴; BaP, 벤조(α)피렌; Boc, *3차*-부틸옥시카르보닐; CO_2, 이산화탄소; CPD, 사이클로부틸 피리미딘 다이머; *C*-말단, 카르복시-말단; DCM, 디클로로메탄; DIEA, *N,N'*-디이소프로필에틸아민; DIPCDI, *N,N'*-디이소프로필카르보디이미드; DMF, *N,N*-디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸설폭시드; DNA, 데옥시리보핵산; D-PBS, 둘베코의 포스페이트-완충된 염수; ELISA, 효소-연결된 면역흡착 검정; equiv, 당량; ESI-MS, 전자분무 이온화 질량분광법; FBS, 소태아 혈청; Fmoc, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐; Gln, 글루타민; Glu, 글루탐산; Gly, 글리신; HCR, 숙주 세포 재활성화; HDFa, 인간 진피 섬유아세포, 성인; HEKa, 성인 상피 각질세포; His, 히스티딘; HOBt, 1-하이드록시벤조트리아졸; HPLC, 고성능 액체 크로마토그래피; INCI, 화장 성분의 국제 명명법; Leu, 류신; Lys, 라이신; LSGS, 저 혈청 성장 보충물; MBHA, *p*-메틸벤즈히드릴아민; Me, 메틸; MeCN, 아세토니트릴; MED, 최소 홍반 용량; MeOH, 메탄올; *N*-말단, 아미노-말단; OTM, 올리브 테일 모멘트 (Olive Tail Moment); Palm, 팔미토일; PBS, 포스페이트 완충된 염수; Pro, 프롤린; P/S, 페니실린-스트렙토마이신; q.s, 충분량; q.s.p, ~에 충분한 양; RLU, 상대적 발광 단위 (relative luminescence units); RPMI, 배양 배지; ROS, 활성 산소종; SA-β-gal, 노화-관련 β-갈락토시다제; Ser, 세린; tBu, *3차*-부틸; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로푸란; Trt, 트리페닐메틸 또는 트리틸; Tyr, 티로신; UVA, 자외선 방사 A; UVB, 자외선 방사 B; UVC, 자외선 방사 C; Val, 발린.

[0149] 화학 합성

[0150] 모든 합성 과정은 다공성 폴리에틸렌 디스크가 장비된 폴리프로필렌 주입기 내에서 수행되었다. 모든 시약 및 용매는 합성 품질이었고, 임의의 추가 처리 없이 사용되었다. 용매 및 가용성 시약은 흡인에 의해 제거되었다. Fmoc 기는 피페리딘-DMF(2:8, v/v)(1 x 1분, 1 x 5분, 5 mL/g 수지)로 제거되었다*[Lloyd-Williams P. et al., (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]*. 탈

보호, 커플링, 및 다시 탈보호 단계 사이의 세척은 10 mL 용매/g 수지를 이용하여 각 시기에 DMF(3 x 1분)로 수행되었다. 커플링 반응은 3 mL 용매/g 수지로 수행되었다. 커플링의 조절은 닌히드린 시험*[Kaiser E. et al., "Anal. Biochem". (1970) 34: 595-598]* 또는 클로라닐 시험 *[Christensen T, "Acta Chem. Scand". (1979) 33B, 763-766]*을 수행함으로써 수행되었다. 모든 합성 반응 및 세척은 25℃에서 수행되었다.

[0151] HPLC 크로마토그래피 분석은 30℃에서 열안정화된(thermostatized) 역상 컬럼(250 x 4.0 mm, Kromasil C_8, 5 μm, Akzo Nobel, Sweden)을 이용한 Shimadzu 장비(Kyoto, Japan)로 수행되었다. 용리는 1 mL/분의 유량으로 물(+0.1% TFA) 중 아세토니트릴(+0.07% TFA)의 구배를 이용하여 수행되었고, 검출은 220 nm에서 수행되었다. 전자분무 이온화 질량분광법 분석은 이동상으로서 MeCN:H_2O 4:1(+0.1% TFA)의 혼합물 및 0.3 mL/분의 유량을 이용하여 WATERS Alliance ZQ 2000 검출기에서 수행되었다.

[0152] 실시예 1 (예측적)

[0153] *Fmoc-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-O-2-ClTrt-®의 수득, 여기서*, AA_1은 *-L-Tyr-*이고; AA_2는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Tyr-* 또는 *-L-Glu-* 또는 *-L-His-* 이고; AA_3는 *-L-Lys-* 또는 *-L-Pro-*이고; AA_4는 *-Gly-* 또는 *-L-His-* 또는 *-L-Leu-* 또는 *-L-Lys-*이고; AA_5는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Gln-*이고; AA_6은 -L-Val-이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0154] 0.85 당량의 DIEA가 첨가된, 55 mL의 DCM에 용해된 8.8 mmol (1 당량)의 Fmoc-L-Val-OH를 2-클로로트리틸 (5.5 g; 8.8 mmol) 건조 수지에 혼입시켰다. 이들을 5분 동안 교반한 후, 1.64 당량의 DIEA를 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 반응되도록 두었다. 잔여 클로라이드 기를 4.4 mL의 MeOH를 이용한 처리에 의해 블로킹하였다.

[0155] N-말단 Fmoc 기를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 탈보호시켰고, 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 2.5 당량의 Fmoc-L-Gln-OH 또는 Fmoc-L-Asn-OH를 펩티딜 수지에 커플링시켰다. 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 커플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라, 2.5 당량의 Fmoc-Gly-OH 또는 Fmoc-L-His(Trt)-OH 또는 Fmoc-L-Leu-OH 또는 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 또는 Fmoc-L-Pro-OH 또는 Fmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Asn-OH 또는 Fmoc-L-Glu(tBu)-OH 또는 Fmoc-L-His(Trt)-OH 또는 Fmoc-Tyr(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 커플링시켰다.

[0156] 합성 후, 펩티딜 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0157] 실시예 2

[0158] *Fmoc-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-AM-MBHA-®의 수득, 여기서, AA_1은 -L-Tyr-*이고; AA_2는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Glu-* 또는 *-L-His-* 또는 *-L-Tyr-*이고; AA_3는 *-L-Lys-* 또는 *-L-Pro-* 또는 *-L-Ser-*이고; AA_4는 *-Gly-* 또는 *-L-His-* 또는 *-L-Leu-* 또는 *-L-Lys-*이고; AA_5는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Gln-*이고; AA_6은 *-L-Val-*이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0159] 중량으로 표준화시켰다. Fmoc 기를 제거하기 위해 기재된 전반적 프로토콜에 따라 0.73 mmol/g의 작용기화(functionalization)를 갖는 5 mmol의 Fmoc-AM-MBHA 수지에 피페리딘-DMF를 처리하였다. 2.5 당량의 Fmoc-L-Val-OH를 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 탈보호된 수지에 혼입시켰다.

[0160] 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 커플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라서 2.5 당량의 Fmoc-L-Gln-OH; 2.5 당량의 Fmoc-Gly-OH 또는 Fmoc-L-His(Trt)-OH 또는 Fmoc-L-Leu-OH 또는 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 또는 Fmoc-L-Pro-OH 또는 Fmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Asn-OH 또는 Fmoc-L-Glu(tBu)-OH 또는 Fmoc-L-His(Trt)-OH 또는 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH를 각 커플링에서 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 커플링시켰다. 2.5 당량의 Fmoc-L-Gln-OH 대신에 2.5 당알의 Fmoc-L-Asn-OH가 사용될 수 있다

[0161] 합성 후, 모든 펩티딜 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0162] 실시예 3

[0163] *Fmoc N-말단 보호기의 제거를 위한 전반적 방법.*

[0164] 실시예 2에서 수득된 펩티딜 수지의 N-말단 Fmoc 기를 전반적 방법(DMF 중 20% 피페리딘, 1 x 1분 + 1 x 5분)에 기재된 바와 같이 탈보호시켰다. 펩티딜 수지를 DMF(5 x 1분), DCM (4 x 1분), 디에틸 에테르(4 x 1분)로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다. 동일한 공정이 예측적 실시예 1에서 수득된 펩티딜 수지의 N-말단 Fmoc 기에 적용될 수 있었다.

[0165] 실시예 4 (예측적)

[0166] *실시예 3에서 수득된 펩티딜 수지로 R_1 팔미토일기를 도입시키기 위한 방법.*

[0167] DMF(1 mL) 중의 2.56 g의 미리 용해된 팔미트산 (10 mmol; 10 당량)을 1.53 g의 HOBt (10 mmol; 10 당량) 및 1.56 mL의 DIPCDI (10 mmol; 10 당량)의 존재하에서 실시예 3의 1 mmol의 펩티딜 수지에 혼입시켰다. 이들을 15시간 반응시킨 후, 수지를 THF(5 x 1분), DCM (5 x 1분), DMF (5 x 1분), MeOH (5 x 1분), DMF (5 x 1분), THF (5 x 1분), DMF (5 x 1분), DCM (4 x 1분), 에테르(3 x 1분)으로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0168] 실시예 5

[0169] *실시예 3에서 수득된 펩티딜 수지로 R_1 아세틸 기를 도입시키기 위한 방법.*

[0170] 중량으로 표준화시켰다. 실시예 3에서 수득된 1 mmol의 펩티딜 수지를 용매로서 5 mL의 DMF를 이용하여 25 당량의 DIEA의 존재하에서 25 당량의 아세트산 무수물로 처리하였다. 이들을 30분 동안 반응되도록 둔 후, 펩티딜 수지를 DMF(5 x 1분), DCM (4 x 1분), 디에틸 에테르(4 x 1분)로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0171] 실시예 6

[0172] *실시예 3, 4 및 5에서 수득된 펩티딜 수지의 중합체 지지체로부터의 분해 방법.*

[0173] 중량으로 표준화시켰다. 실시예 5에서 수득된 200 mg의 건조된 펩티딜 수지를 교반하에서 실온에서 2시간 동안 5 mL의 TFA:H_2O(95:5)로 처리하였다. 여과액을 50 mL 저온 디에틸 에테르로 수거하고, 이들을 다공성 폴리에틸렌 디스크가 장비된 폴리프로필렌 주입기를 통해 여과시키고, 50 mL 디에틸 에테르로 3회 세척하였다. 최종 침전물을 진공하에서 건조시켰다.

[0174] H_2O(+0.1% TFA) 중 MeCN(+0.07% TFA)의 구배로의 수득된 펩티드의 HPLC 분석은 모든 경우에서 80%를 초과하는 순도를 나타내었다. 수득된 펩티드의 정체를 ESI-MS에 의해 확인하였다. 동일한 절차가 실시예 3 및 4에서 수득된 펩티딜 수지에 적용될 수 있었다.

[0175] 실시예 7 (예측적)

[0176] *R_2 치환된 아민을 갖는 작용기화 및 중합체 지지체의 분해 방법:* Ac-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3를 수득하였고, 여기서 AA_1은 *-L-Tyr-*이고; AA_2는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Glu-* 또는 *-L-His-* 또는 *-L-Tyr-*이고; AA_3는 *-L-Lys-* 또는 *-L-Pro-* 또는 *-L-Ser-*이고; AA_4는 *-Gly-* 또는 *-L-His-* 또는 *-L-Leu-* 또는 *-L-Lys-*이고; AA_5는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Gln-*이고; AA_6는 -L-Val-이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0177] KOH의 존재하에서 진공하에 이전에 건조된 150 mg의 실시예 5의 펩티딜 수지 Ac-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-O-2-ClTrt-®을 5분 동안 3 mL의 DCM 중 TFA의 3% 용액으로 처리하여 완전히 보호된 측쇄를 갖는 화합물 Ac-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-OH를 수득하였다. 여과액을 50 mL의 저온 디에틸 에테르로 수거하고, 처리를 2회 반복하였다. 에테르성 용액을 감압 및 실온에서 증발 건조시키고, 침전물을 H_2O 중 50% MeCN에 재용해시키고, 동결건조시켰다. 10 mg의 수득된 미정제 펩티드를 플라스크에서 칭량하고, 3 당량의 헥사데실아민 및 25 mL의 무수 DMF를 첨가하였다. 2 당량의 DIPCDI를 첨가하고, 47℃에서 자기적으로 교반하여 반응되도록 두었다. 최초 생성물의 소실 때까지 반응을 HPLC에 의해 모니터하였고, 이는 24-48시간 후에 완료되었다. 용매를 증발 건조시키고, DCM과 함께 2회 공동-증발시켰다. 수득된 잔기[완전히 보호된 측쇄를 갖는 Ac-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3]를 25 mL의 TFA:H_2O(95:5)의 혼합물에 재용해시키고, 실온에서 30분 동안 반응되도록 두었다. 250 mL의 저온 디에틸 에테르를 첨가하고, 용매를 감압하에서 증발시키고, 에테르와

의 2회의 추가 공동-증발을 수행하였다. 잔여물을 H_2O 중 50% MeCN의 혼합물에 용해시키고, 동결건조시켰다.

[0178] 실시예 8

[0179] *FOXO에 의해 조절된 단백질 발현 자극.*

[0180] FOXO 반응 엘리먼트의 활성화 능력은 FOXO 표적 유전자의 프로모터에 있는 다양한 FOXO 반응 엘리먼트를 함유하는 조절 서열의 조정하에 루시퍼라제 유전자로 안정하게 형질감염된 인간 표피 세포주에서 평가하였다. FOXO 반응 엘리먼트의 활성화 능력은 FOXO에 의해 조절된 단백질의 발현을 나타낸다. 웰 당 30,000개 세포를 총 100 μL 용적의 RPMI 1640 배양 배지에 시딩하였다. 24 시간 후, 세포와 RPMI 1640 배양 배지를 세척하고, 웰당 총 100 μL의 용적으로 24시간 동안 0.5 mg/mL의 본 발명의 화합물과 인큐베이션하였다. 본 발명의 화합물이 용해된 담체를 음성 대조군으로서 사용하였다 (0.05% DMSO).

[0181] 프로모터 활성의 측정은 제조업자의 설명서에 따라 *Steady-Go Luciferase Assay System* 키트를 사용하여 수행하였다. 루시퍼라제와 기질 사이의 반응에 의해 초래된 발광 값 (RLU/sec)을 루미노미터 (luminometer)로 정량화시키고, 세포 수로 표준화시키고 (630nm에서의 흡광도), 프로모터의 활성을 측정하고, 이를 음성 대조군 값과 비교하여 표준화시켰다.

[0182] 각 실험을 3개의 독립적인 실험으로 3회 수행하였다.

[0183] 표 3. FOXO 반응 인자의 활성화 자극

처리	자극 평균 (%)
담체 (0.05% DMSO)	100
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.1-NH_2)	143
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-Gly-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.16-NH_2)	119
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.18-NH_2)	148
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.40-NH_2)	131
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.28-NH_2)	125
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.29-NH_2)	120
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.41-NH_2)	129
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.19-NH_2)	145
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.30-NH_2)	138
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.20-NH_2)	157
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.21-NH_2)	157
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)	186
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.25-NH_2)	168

[0184]

0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.23-NH_2)	174
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.8-NH_2)	106
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.42-NH_2)	133
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.27-NH_2)	128
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.24-NH_2)	133
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.26-NH_2)	124

[0185]

[0186] 실시예 9

[0187] *일차 각질세포에서 DNA 복구 경로의 자극 능력 확인*

[0188] 생물학적으로 기능성인 방식으로 DNA에 대한 손상을 복구하는 본 발명의 펩티드의 능력을 평가하기 위해 HEKa 일차 각질세포에서 숙주 세포 재활성화 (HCR) 검정을 이용하였다. 웰 당 40,000 세포를 시딩하고, 이들을 초파리 루시퍼라제 유전자 (pGL3)을 구성적으로 발현하는 미리 UVC로 손상시킨 조정 플라스미드 및 레닐라 (Renilla) 루시퍼라제 유전자 (벡터 pRluc-N1(h))를 구성적으로 발현하는 미손상된 플라스미드로 공동-감염시켰다.

[0189] 후속하여, 세포를 24시간 동안 EpiLife 배지에서 0.025 mg/mL 및 0.5 mg/mL의 본 발명의 화합물과 인큐베이*션시키고, 그 후 초파리 및 레닐라 루시퍼라제의 활성으로 인한 발광을 제조업자의 설명서에 따라 Dual-Go Luciferase Assay System* 키트를 사용하여 측정하였다. 본 발명의 화합물 (EpiLife 배지)이 용해된 담체를 음성 대조군으로서 사용하였다. 각 샘플에 대한 DNA 복구의 활성화 백분율은 레닐라 루시퍼라제와 관련하여 초파리 루시퍼라제의 발광 값을 표준화시킨 후, 음성 대조군의 값과 관련하여 표준화시킴으로써 계산하였다.

[0190] 각 실험을 3개의 독립적인 실험으로 3회 수행하였다.

[0191] 표 4. 일차 각질세포에서 HCR 검정을 이용한 DNA 복구의 활성화 측정

처리	활성화 평균 (%)
기본	100
0.025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.1-NH_2)	150
0.025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2(Ac-SEQ ID No.19-NH_2)	191
0.025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2(Ac-SEQ ID No.21-NH_2)	231
0.025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)	203
0.025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.24-NH_2)	295
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.1-NH_2)	290
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.19-NH_2)	304
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.21-NH_2)	357
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)	272
0.5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.24-NH_2)	271

[0192]

[0193] 실시예 10

[0194] *인간 섬유아세포에서 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 광보호 효과 측정*

[0195] HDFa 세포를 96-웰 플레이트에서 24시간 동안 배양 배지에서 넣고 단층을 형성시켰다. 그 후, 세포를 어둠 하에 PBS 중 0.5 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL의 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 또는 단독의 PBS (대조군)와 1시간 동안 37℃ 및 5% CO_2를 갖는 습화된 공기 중에서 사전인큐베이션시켰다.

[0196] 세포를 210분 동안 실온에서 ~60 J/cm^2으로 태양광 자극 램프로 조사하였다. 대조군 플레이트를 동일한 시간 동안 실온에서 어둠 하에 유지시켰다. 조사가 완료되면, 배양 배지를 새로운 것으로 교환하고, 플레이트를 추가의 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0197] 세포 생존력을 Neutral Red dye를 이용하여 측정하고 분광광도계에서 540 nm에서의 흡광도를 측정하였다.

[0198] Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)로 처리된 세포에서 수득된 생존력을 조사된 및 비-조사된 대조군 세포 반응과 비교함으로써 광보호 효과를 측정하였다.

[0199] 표 5. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 광보호 효과

처리	세포 생존도	광보호 효과 (%)
비-조사된 대조군	99.85%	---
조사된 대조군	50.72%	---
0.5 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 조사됨	68.52%	35.10
0.1 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 조사됨	60.90%	20.06
0.01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 조사됨	58.96%	16.24

[0200]

[0201] 실시예 11

[0202] *인간 섬유아세포에서 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 광 복구 효과 측정*

[0203] HDFa 세포를 37℃ 및 5% CO_2를 갖는 습화된 공기에서 24시간 동안 96-웰 플레이트에서 배양 배지에 넣어 단층을 형성시켰다. 그 후, 배양 배지를 D-PBS로 교환하고, 세포를 실온에서 180분 동안 ~40 J/cm^2에서의 태양광 자극 램프로 조사하였다. 대조군 플레이트를 동일한 시간 동안 실온에서 어둠 하에 두었다.

[0204] 그 후, 배양 배지 중 0.5 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL의 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 또는 단독의 배양 배지 (대조군)을 세포에 첨가하고, 이들을 37℃ 및 5% CO_2를 갖는 습화된 공기에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0205] 세포 생존력을 Neutral Red dye를 사용하여 측정하고 분광광도계에서 540 nm에서의 흡광도를 측정하였다.

[0206] 광복구 효과를 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)로 처리된 세포에서 수득된 생존력을 조사된 및 비-조사된 대조군 세포 반응과 비교함으로써 측정하였다.

[0207] 표 6. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 광-복구 효과

처리	세포 생존도	광-복구 효과 (%)
비-조사된 대조군	99.96%	---
조사된 대조군	63.06%	---
0.5 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 조사됨	71.40%	13.23
0.1 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 조사됨	70.71%	12.13
0.01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2조사됨	71.99%	14.16

[0208]

[0209] 실시예 12

[0210] *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)를 함유하는 리포좀의 제조.*

[0211] 적합한 용기에서 물 [INCI: 물 (아쿠아)] 및 펩티드 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) (상 A)를 함께 혼합하였다. 용기를 50℃의 배쓰에서 교반하였다. 펩티드가 완전히 용해될 때 까지 교반을 계속하였다.

[0212] Zemea 프로판디올 [INCI: 프로판디올] 및 페녹시에탄올 [INCI: 페녹시에탄올] (상 B)를 첨가하였다.

[0213] 병행해서 Emulmetik 930 [INCI: 레시틴]를 50-60℃에서 교반하에 별도의 용기에서 가열하였다. 이 온도에 도달

하면, 이를 상 A + 상 B에 첨가하였다.

[0214] 샘플을 80 bar의 유입압 및 15000 psi의 배출압으로 미세유체화기 (microfluidifier)를 통해 냉각 없이 3 회전 통과시켰다 (3 회). 미세유체화되면, 이를 실온에 도달하게 될 때까지 로터로 교반되게 두었다. 표 7은 리포좀을 형성하는 구성요소를 보여준다.

표 7.	Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)를 함유하는 리포좀	
상	성분	중량%
A	물 (아쿠아)	100이 되게 하는 양
A	Ac-SEQ ID No.22-NH_2	0.10
B	프로판디올	5.00
B	페녹시에탄올	2.50
C	레시틴	0.50

[0215]

[0216] 실시예 13

[0217] *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)를 함유하는 리피드 나노입자의 코아세르베이션 캡슐의 제조.*

[0218] *a) 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 마이크로에멀젼의 제조*

[0219] 적합한 용기에서, 펩티드 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2), 물 [INCI: 물 (아쿠아)] 및 변성된 에틸 알콜 [INCI: 변성 알콜] (상 A)을 함께 혼합하였다. 혼합물을 강한 교반과 초음파로 번갈아 처리하여 펩티드를 용해시켰다. Prisorine 3505 [INCI: 이소스테아르산] 및 Docusate Sodium USP [INCI: 디에틸헥실 소듐 설포숙시네이트] (상 B)를 교반하에 첨가하였다. 마지막으로, Finsolv-TN [INCI: C12-15 알킬 벤조에이트] (상 C)를 첨가하였다. 일단 구성요소들이 함께 혼합되면, 혼합물을 실온에 도달할 때까지 교반하였다. 표 8은 마이크로에멀젼을 형성하는 구성요소를 보여준다.

표 8.	Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 마이크로에멀젼	
상	성분	중량%
A	물 (아쿠아)	10.00
A	Ac-SEQ ID No.22-NH_2	0.75
A	변성 알콜	8.00
B	이소스테아르산	34.25
B	디에틸헥실 소듐 설포숙시네이트	4.45
C	C12-15 알킬 벤조에이트	42.55

[0220]

[0221] *b) 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 미세유체화된 에멀젼의 제조.*

[0222] 적합한 용기에서 물 [INCI: 물 (아쿠아)]; Zemea 프로판디올 [INCI: 프로판디올]; 페녹시에탄올 [INCI: 페녹시에탄올]; Structure XL [INCI: 하이드록시프로필 전분 포스페이트]; Amigel [INCI: 스클레로튬 검] 및 분말화된 히알루론산 [INCI: 소듐 히알루로네이트] (상 D)를 함께 혼합하였다. 용기를 교반하에 70℃의 배쓰에 넣었다.

[0223] 병행해서 별도의 용기에 단락 a)에 기술된 마이크로에멀젼을 Massocare HD [INCI: 이소헥사데칸], Montanov 68 [INCI: 세테아릴 알콜, 세테아릴 글루코시드] 및 Arlatone MAP 160 K [INCI: 포타슘 세틸 포스페이트] (상 E)와 함께 첨가하고, 혼합물을 교반하에 70-75℃로 가열하였다.

[0224] 상 E를 강한 교반하에 상 D에 서서히 첨가하였다. 가열된 샘플을 65 내지 75℃의 작업 온도로 유지시키면서 고압의 균질기인 미세유체화기를 통해 80 bar의 유입압 및 15000 psi의 배출압으로 3 회전 통과시켰다. 미세유체화되면, 샘플을 실온에 도달할 때까지 교반하였다. 표 9는 미세유체화된 에멀젼을 형성하는 구성요소를 보여준다.

표 9.	미세유체화된 에멀젼 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)	
상	성분	중량%
D	물 (아쿠아)	100이 되게하는 양
D	프로판디올	5.48
D	페녹시에탄올	2.85
D	하이드록시프로필 전분 포스페이트	0.33
D	스클레로튬 검	0.11
D	소듐 히알루로네이트	0.01
E	*단락 a)의 마이크로에멀젼*	7.32
E	이소헥사데칸	5.48
E	세테아릴 알콜, 세테아릴 글루코시드	4.38
E	포타슘 세틸 포스페이트	0.55

[0225]

[0226] *c) Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 마이크로에멀젼을 함유하는 코아세르베이션 캡슐*

[0227] 적합한 용기에서, 단락 b)로부터의 에멀젼을 칭량하고, 본 단락의 상 F를 구성시켰다. 또 다른 용기에서, 이를 교반하에 물 [INCI: 물 (아쿠아)], Sensomer CI 50 [INCI: 물 (아쿠아), 전분 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드, 우레아, 소듐 락테이트, 소듐 클로라이드, 소듐 벤조에이트] (상 G)에 서서히 첨가하였다. 상 G를 강한 교반 하에 상 F로 첨가하였다. Structure XL [INCI: 하이드록시프로필 전분 포스페이트] 및 Amigel [INCI: 스클레로튬 검] (상 H)를 이러한 혼합물에 매우 서서히 첨가하고, 혼합물을 완전히 분산될 때까지 3시간 동안 강한 교반 하에 유지시켰다.

[0228] 마지막으로 Sepigel 305 [INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7] (상 I)을 교반 하에 서서히 첨가하고, 균질한 현탁액이 수득될 때까지 30분 동안 더 교반을 유지하였다. 표 10은 코아세르베이션 캡슐을 형성하는 구성요소를 보여준다.

표 10.	Ac-L-Tyr-LGlu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)을 갖는 리피드 나노입자 코아세르베이션 캡슐	
상	성분	중량%
F	*단락 b) 에멀젼*	91.30
G	물 (아쿠아)	6.00
G	SENSOMER CI 50 [INCI: 물 (아쿠아), 전분 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드, 우레아, 소듐 락테이트, 소듐 클로라이드, 소듐 벤조에이트]	0.20
H	하이드록시프로필 전분 포스페이트	1.50
H	스클레로튬 검	0.75
I	Sepigel 305 [INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7]	0.25

[0229]

[0230] 실시예 14

[0231] *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)를 함유하는 미용적 조성물 (겔)의 제조*

[0232] 적합한 용기에서 상 A로부터의 구성요소를 첨가하였다: 물 [INCI: 물 (아쿠아)], 프로필렌 글리콜 USP [INCI: 프로필렌 글리콜], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: 펜틸렌 글리콜], Liponic EG-1 [INCI: 글리세레쓰-26], 글리세린 USP [INCI: 글리세린] 및 Microcare BNA [INCI: 벤질 알콜]. 모두가 첨가되면, Carbopol ultrez 10 [INCI: 카르보머]를 교반 하에 조금씩 첨가하였다.

[0233] 별도의 용기에서, 상 B를 제조하였다: Thermostressine® 용액 [INCI: 글리세린, 물 (아쿠아), 아세틸 테트라펩티드-22], 물 [INCI: 물 (아쿠아)] 및 부틸렌 글리콜 [INCI: 부틸렌 글리콜]에 미리 용해된 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 및 Preventhelia® 용액 [INCI: 물 (아쿠아), 디아미노프로피오닐 트리펩티드-33, 카프릴릴 글리콜].

[0234] 상 B를 일정한 교반하에 상 A에 첨가하였다.

[0235] 별도의 용기에서, 상 C를 제조하였다: Massocare TH [INCI: 트리에틸헥사노인] 및 페녹시에탄올 [INCI: 페녹시에탄올]. 일단 제조되면, 이를 일정한 교반 하에 상 A와 B의 혼합물에 첨가하였다.

[0236] 별도의 용기에서, 상 D를 제조하였다: Kodasil KP-600 [INCI: 이소도데칸, 비닐 디메티콘, 라우릴 디메티콘 교차중합체, 디메티콘, 라우릴 디메티콘], Silicone DC 345 유체 [INCI: 사이클로메티콘] 및 Silicone DC 200 [INCI: 디메티콘]. 일단 제조되면, 이를 일정한 교반 하에 상 A, B 및 C의 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 상 E를 완전히 용해될 때까지 일정한 교반하에 서서히 첨가하였다: 실리카 비드 SB-300 [INCI: 실리카, 디메티콘]. Perfume tonus E20040401 [INCI: 방향제 (향수)] (상 F)를 첨가하고 용액을 교반하였다. 마지막으로, pH를 소듐 하이드록시드 20% [INCI: 소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)] (상 G)로 6.0-6.5로 조절하였다. 표 11은 포뮬라를 갖는 성분들을 보여준다:

표 11.	*Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)를 함유하는* 미용적 조성물 (겔)	
상	성분	중량%
A	물 (아쿠아)	66.85
A	프로필렌 글리콜	5.00
A	펜틸렌 글리콜	5.00
A	글리세레쓰-26	3.00
A	글리세린	2.00
A	벤질 알콜	0.40
A1	카르보머	0.20
B	THERMOSTRESSINE® 용액 (글리세린, 물 (아쿠아), 아세틸 테트라펩티드-22) 글리세린	1.90
	물 (아쿠아)	0.099
	아세틸 테트라펩티드-22	0.001
B	Ac-SEQ ID No.22-NH₂	0.001
B	부틸렌 글리콜	1.60
B	물 (아쿠아)	0.399
B	PREVENTHELIA® 용액 (물 (아쿠아), 디아미노프로피오닐 트리펩티드-33, 카프릴릴 글리콜) 물 (아쿠아)	0.9945
	디아미노프로피오닐 트리펩티드-33	0.0050
C	카프릴릴 글리콜	0.0005
C	트리에틸헥사노인	3.00
C	페녹시에탄올	0.90
D	KODASIL KP-600 (이소도데칸, 비닐 디메티콘, 라우릴 디메티콘 교차중합체, 디메티콘, 라우릴 디메티콘) 이소도데칸	1.8600
	비닐 디메티콘, 라우릴 디메티콘 교차중합체	0.4275
	디메티콘	0.3563
	라우릴 디메티콘	0.3563
D	시클로메티콘	1.00
D	디메티콘	0.50
E	실리카 비드 SB-300 (실리카, 디메티콘) 실리카	3.72
	디메티콘	0.28
F	방향제 (향수)	0.15
G	소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)	pH 6.0 - 6.5이 되게 하는 양

[0237]

[0238] 실시예 15

[0239] *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)를 함유하는 미용적 조성물 (크림)의 제조*

[0240] 모든 내용물에 적합한 용기에서, 상 A의 구성요소를 용해시켰다: 물 [INCI: 물 (아쿠아)], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: 펜틸렌 글리콜], 글리세린 USP [INCI: 글리세린], Betafin BP [INCI: 베타인] 및 Microcare BNA [INCI: 벤질 알콜]. 일단 모두 첨가되면, Carbopol ultrez 10 [INCI: 카르보머]를 용해될 때까지 교반 하에 조금씩 첨가하였다. Arlatone Map 160 K [INCI: 포타슘 세틸 포스페이트]를 분산될 때까지 첨가하고, 혼합물을 70-75℃로 가열하였다.

[0241] 별도의 용기에서, 상 B를 혼합하였다: Phytocream 2000 [INCI: 글리세릴 스테아레이트, 세테아릴 알콜, 포타슘 팔미토일 가수분해된 밀 단백질], Massocare TH [INCI: 트리에틸헥사노인], Finsolv-TN [INCI: C12-15 알킬 벤조에이트], Polyiso 200 [INCI: 수소화된 폴리이소부텐], Slicone DC 345 유체 [INCI: 사이클로메티콘], 세테

아릴 알콜 [INCI: 세테아릴 알콜] 및 페녹시에탄올 [INCI: 페녹시에탄올]. 이를 70-75℃로 가열하고 터빈으로의 교반하에 서서히 상 A, A1 및 A2에 첨가하였다. 이를 50℃로 냉각되게 하였다.

[0242] 별도의 용기에서, 상 C를 제조하였다: 물 [INCI: 물 (아쿠아)] 및 부틸렌 글리콜 [INCI: 부틸렌 글리콜]에 미리 용해된 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 및 Antarcticine® C 용액 [INCI: 물 (아쿠아), 슈도알테로모나스 발효 추출물, 카프릴릴 글리콜]. 이를 교반하에 상 A, A1, A2 및 B에 서서히 첨가하였다. Sepigel 305 [INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7] (상 D)를 혼합물의 균질화가 달성될 때까지 로터로 교반 첨가하였다. 향수 Tonus E20040401 (상 E) [INCI: 방향제 (향수)]를 로터로 교반하면서 첨가였다. pH를 소듐 하이드록시드 20% [INCI: 소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)] (상 F)로 6.0-6.5로 조절하였다. pH가 조절되면, Aristoflex AVC [INCI: 암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/VP 공중합체] (상 G)를 샘플이 균질화될 때까지 교반하에 서서히 첨가하였다. 표 12는 포뮬라의 성분을 보여준다:

표 12.	*Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)을 함유하는 미용적 조성물 (크림)*	
상	성분	중량%
A	물 (아쿠아)	68.05
A	펜틸렌 글리콜	5.0
A	글리세린	3.00
A	베타인	3.00
A	벤질 알콜	0.40
A1	카르보머	0.30
A2	포타슘 세틸 포스페이트	2.00
B	트리에틸헥사노인	2.00
B	C12-15 알킬 벤조에이트	2.00
B	수소화된 폴리이소부텐	2.00
B	시클로메티콘	1.50
B	세테아릴 알콜	1.00
B	페녹시에탄올	0.90
B	PHYTOCREAM 2000 (글리세릴 스테아레이트, 세테아릴 알콜, 포타슘 팔미토일 가수분해된 밀 단백질) 글리세릴 스테아레이트	1.65
	세테아릴 알콜	1.65
	포타슘 팔미토일 가수분해된 밀 단백질	0.70
C	Ac-SEQ ID No.22-NH_2	0.001
C	부틸렌 글리콜	1.600
C	물 (아쿠아)	0.399
C	ANTARCTICINE® C SOLUTION (물 (아쿠아), 슈도알테로모나스 발효 추출물, 카프릴릴 글리콜) 물 (아쿠아)	1.4925
	슈도알테로모나스 발효 추출물	0.5000
	카프릴릴 글리콜	0.0075
D	SEPIGEL 305 (폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7) 폴리아크릴아미드	0.20
	물 (아쿠아)	0.17
	C13-14 이소파라핀	0.10
	라우레스-7	0.03
G	암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/VP 공중합체	0.20
E	방향제 (향수)	0.15
F	소듐 하이드록시드 20% (소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)	pH 6.0 - 6.5가 되게 하는 양

[0243]

[0244] 실시예 16

[0245] *인간 섬유아세포에서 세포 노화 감소에 대한 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 효과 측정*

[0246] 세포 노화를 평가하는데 널리 사용된 검정법은 SA-β-Gal로 불리된 β-갈락토시다제의 활성의 조직화학적 검출법이다. β-갈락토시다제의 활성은 노화 세포의 리포좀 함량 증가로로부터 유래되며, 이는 pH 6.0에서 리포좀

β-갈락토시다제의 검출을 가능하게 한다. β-갈락토시다제는 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 노화의 마커로 간주된다.

[0247] 이러한 목적으로, 55세 인간의 상 4로부터의 HDFa 세포를 2% LSGS가 보충된 배양 배지 106에 10,000 세포/웰로 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 24시간 후, 배양 배지를 제거하고, 세포를 추가의 24시간 동안 37℃ 및 5% CO_2를 갖는 습화된 공기에서 배양 배지 106 중의 0.025 mg/mL 및 0.01 mg/mL의 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)로 처리하였다.

[0248] 세포 노화의 양성 대조군 (늙은 섬유아세포)으로서, 67세 인간의 상 3으로부터의 HDFa를 사용하여 배양 배지로 처리하였다; 세포 노화의 음성 대조군 (젊은 섬유아세포)으로서, 37세 인간의 상 4로부터의 HDFa를 사용하여 배양 배지로 처리하였다.

[0249] 인큐베이션 기간 후, 노화 관련 β-갈락토시다제(SA-β-Gal)의 활성을 *Senescence Cells Histochemical Kit*를 사용하여 측정하였다.

[0250] 표 13. 세포 노화 감소에 대한 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 효과

처리	양성 SA-β-gal 세포의 비율
양성 노화 대조군 (HDF 67세)	72.40
음성 노화 대조군 (HDF 37세)	0.59
대조군 (HDF 55세)	27.28
0.025 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 (HDF 55세)	16.90
0.01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH_2 (HDF 55세)	7.02

[0251]

[0252] 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2는 β-갈락토시다제를 함유하는 세포의 비율을 감소시켰으며, 이는 세포 노화의 지연으로서 해석된다.

[0253] 실시예 17

[0254] *알칼리성 코멧 검정 (alkaline comet assay)을 적용하여, 인간 섬유아세포에서 광활성화된 벤조[a]피렌 (BaP)에 의해 유도된 유전독성에 대한 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 보호 효과 측정.*

[0255] 벤조[a]피렌은 오염물에 존재하는 방향족 폴리사이클릭 탄화수소이며, 이는 전사 과정에서 DNA 간섭에 삽입되는 발암성 화합물에서 대사작용을 한다는 점으로 인해 잠재적으로 유전독성을 띤다.

[0256] 인간 피부 샘플로부터의 섬유아세포를 분리하고, 40 μM BaP의 존재 및 부재하에 0.01 mg/mL의 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 또는 담체 (대조군)와 2시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 일단 이러한 접촉 시간이 끝나면, 세포를 최대 2분 동안 4℃에서 90 KJ/m^2 UVA/가시광 (320-800nm)으로 조사시켜 DNA를 손상시키는 BaP의 광 활성화를 유도하였다. 이러한 손상을 알칼리성 코멧 검정에 의해 분석하여 DNA 파괴를 검출하였다. 다양한 처리의 DNA에 대한 손상의 보호 효과를 *Olive Tail Moment* (OTM; 임의 단위)로서 DNA에 대한 손상을 나타내는 소프트웨어 Fenestra Komet 5.5를 사용하여 이미지를 분석함으로써 측정하고, χ^2 OTM 함수를 소프트웨어 TableCurve 2D를 사용하여 손상된 DNA의 양과 관련하여 측정하였다.

[0257] 음성 대조군으로서, 모든 비-조사된 처리가 포함되었다 (대조군, 40 μM BaP, 0.01 mg/mL의 Ac-SEQ ID No.22-NH_2 및 0.01 mg/mL의 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) + 40 μM BaP). 표 14에서, 인간 섬유아세포에서 Ac-SEQ ID No.22-NH_2의 보호 효과 결과가 도시되어 있다.

표 14. 인간 섬유아세포에서 BaP에 의해 유도된 DNA 손상에 대한 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)의 보호 효과

처리			
Ac-SEQ ID No.22-NH_2	BaP	UVA/가시광으로 조사	χ^2 OTM
무	무	비처리	2.08
무	40 mM	비처리	2.07
0.01 mg/mL	무	비처리	2.26
0.01 mg/mL	40 mM	비처리	2.18
무	무	처리	2.25
무	40 mM	처리	11.38
0.01 mg/mL	무	처리	2.09
0.01 mg/mL	40 mM	처리	3.52

[0258]

[0259] BaP에 의해 유도된 DNA 손상에 대해서 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 부여된 보호 백분율을 식에 따라 광-활성화된 BaP로의 처리에 대한 χ^2 OTM 값과 관련하여 광-활성화된 BaP의 존재하에 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2의 처리에 대한 χ^2 OTM의 값의 관계로서 나타냈으며, BaP에 의해 유도된 DNA 손상에 대한 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 부여된 보호 백분율 84.3%을 유도하였다:

$$\text{보호 \%} = \left[1 - \frac{(\chi^2\,\text{OTM}_{\text{화합물 +BaP+ 방사선}} - \chi^2\,\text{OTM}_{\text{화합물 + 방사선}})}{(\chi^2\,\text{OTM}_{\text{BaP+ 방사선}} - \chi^2\,\text{OTM}_{\text{방사선}})} \right] \times 100$$

[0260]

[0261] 실시예 18

[0262] *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)을 함유하는 미용적 조성물의 제조.*

[0263] 전체 내용물에 대해 적합한 용기에서, 상 A의 구성요소를 용해시켰다: 정제수 [INCI: 물 (아쿠아)], Hydrolite-5 [INCI: 펜틸렌 글리콜], 글리세린 USP [INCI: 글리세린] 및 Microcare BNA [INCI: 벤질 알콜]. 모두 혼입되면, Amigel [INCI: 스클레로튬 검] (상 A1)를 분산될 때까지 조금씩 교반하에 첨가하였다. 이어서, 잔탄 검 [INCI: 잔탄 검] (상 A2)을 용해될 때까지 첨가하고 혼합물을 70-75℃로 가열하였다.

[0264] 별도의 용기에서, 상 B를 함께 혼합하였다: 글리세릴 스테아레이트 [INCI: 글리세릴 스테아레이트], 세테아릴 알콜 [INCI: 세테아릴 알콜], 합성 스쿠알렌 [INCI: 수소화된 폴리이소부텐], 알파-비사볼롤 [INCI: 비사볼롤], Dermofeel SL [INCI: 소듐 스테아로일 락틸레이트], Dermofeel PS [INCI: 폴리글리세릴-3 스테아레이트], 페녹시에탄올 [INCI: 페녹시에탄올], Cetiol SB-45 [INCI: 쉐아 버터 (SHEA BUTTER) (부티로스퍼뭄 파키 (BUTYROSPERMUM PARKII))] 및 폴리소르베이트 20 [INCI: 폴리소르베이트 20]. 이를 70-75℃로 가열하고, 상 A, A1 및 A2에 터빈으로의 교반 하에 서서히 첨가하였다. 그 후, 생성 혼합물을 50℃로 냉각되게 하였다.

[0265] 별도의 용기에서, 상 C를 제조하였다: 물 [INCI: 물 (아쿠아)]에 미리 용해된 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2), 부틸렌 글리콜 [INCI: 부틸렌 글리콜] 및 Silicone DC 200 [INCI: 디메티콘]. 이를 교반하에 상 A, A1, A2 및 B에 서서히 첨가하였다. 그 후, Sepigel 305 [INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7] (상 D)를 혼합물이 균질화될 때까지 로터로 교반하에 첨가하였다. 그 후, 방향제 Tonus E20040401 (상 E) [INCI: 방향제 (향수)]를 로터로의 교반하에 첨가하였다. pH를 소듐 하이드록시드 20% [INCI: 소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)] (상 F)로 6.0-6.5로 조절하였다.

표 15.	Ac-SEQ ID No.22-NH_2를 함유하는 미용적 조성물	
상	성분	중량%
A	물 (아쿠아)	70.6300
A	펜틸렌 글리콜	5.0000
A	글리세린	4.0000
A	벤질 알콜	0.4000
A1	스클레로튬 검	0.5000
A2	잔탄 검	0.3200
B	글리세릴 스테아레이트	2.5000
B	세테아릴 알콜	1.0000
B	수소화된 폴리이소부텐	5.0000
B	비사볼롤	2.0000
B	소듐 스테아로일 락틸레이트	1.5000
B	폴리글리세릴-3 스테아레이트	1.5000
B	페녹시에탄올	0.5000
B	쉐아 버터 (부티로스퍼뭄 파키)	1.0000
B	폴리소르베이트 20	0.5000
C	Ac-SEQ ID No.22-NH_2	0.0010
C	부틸렌 글리콜	1.6000
C	물 (아쿠아)	0.3990
C	디메티콘	1.0000
D	SEPIGEL 305 (폴리아크릴아미드, 물 (아쿠아), C13-14 이소파라핀, 라우레스-7) 폴리아크릴아미드	0.2000
	물 (아쿠아)	0.1700
	C13-14 이소파라핀	0.1000
	라우레스-7	0.0300
E	방향제 (향수)	0.1500
F	소듐 하이드록시드 20% (소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)	pH 6.0 - 6.5가 되게하는 양

	폴리아크릴아미드	0.20
	물 (아쿠아)	0.17
	C13-14 이소파라핀	0.10
	라우레스-7	0.03
G	암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/VP 공중합체	0.20
E	방향제 (향수)	0.15
F	소듐 하이드록시드 20% (소듐 하이드록시드, 물 (아쿠아)	pH 6.0 - 6.5가 되게 하는 양

[0266]

[0267] 실시예 19

[0268] *UV 조사에 의해 유도된 피부에 대한 DNA 손상 복구에서 실시예 18의 조성물의 효과.*

[0269] UV 조사에 의해 유도된 피부의 DAN 손상에 대한 복구에 있어서 Ac-SEQ ID No.22-NH_2을 함유하는 미용적 조성물의 효과를 평가하기 위한 임상 연구를 수행하였다. UV 조사 특히, 태양광에 존재하는 UVB 조사 스펙트럼은 다양한 유형의 DNA 손상을 유발하며, 이중 사이클로부탄 피리미딘 다이머의 형성이 있다.

[0270] 건강한 표현형 II 피부를 갖는 18세를 넘는 21명의 지원자 (남성 및 여성 모두)가 본 연구에 참여하였다. 연구 시작 4주 전부터 지원자는 이들의 팔에 국소적 의약을 도포할 수 없거나 코르티코스테로이드 및/또는 항히스티민으로 전신적으로 투여할 수 없다. 연구 시작 전 2주 동안, 지원자들은 항-염증 생성물 또는 항생제를 투여할 수 없다. 연구 시작 1주 전부터 및 연구 기간에 걸쳐 이들의 팔에 배쓰 및/또는 샤워 오일 및 스킨케어 제품의 도포를 금지시켰다.

[0271] 지원자의 앞 팔의 아래쪽 4 군데를 선택하고, 이들중 3 군데를 홍반 (MED)을 초래하는 최소 용량 (각 지원자에 대해 미리 측정됨)의 두 배에 해당하는 용량의 UV로 조사하였다. 그 직후 지원자는 실시예 18로부터의 크림을 조사된 위치 중 한 군데에 국소적으로 도포하였으며, 또 다른 조사된 부위에는 실시예 18로부터의 크림과 동일한 조성을 가지나 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2을 갖지 않는 플라세보 크림을 도포하였으며, 플라세보 조성물에

서 화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2은 이의 백분율의 물로 대체되었다. 6시간 후 조사된 영역 각각으로부터 흡입 생검을 취하고, 이들 각각의 영역에 크림 도포를 반복하고, 조사후 24시간에 조사된 영역 각각으로부터의 샘플링을 반복하였다. 음성 대조군으로서 앞 팔상의 비처리되고 비조사된 곳으로부터 샘플을 취하고, 양성 대조군으로서 앞 팔상의 비처리되고 조사된 곳으로부터 샘플을 취하였다.

[0272] UV 조사에 의해 피부상에 형성된 사이클로부탄 피리미딘 다이머의 양을 ELISA 기법에 의해 다이머를 검출한 후 현미경으로 취한 이미지를 분석함으로써 추출된 샘플의 면역조직화학 분석에 의해 측정하여 표피 세포 핵 상의 다이머 축적 인자 (CDP 스코어)를 측정하였다.

표 16. UV 조사에 의해 손상된 DNA의 복구 효과

처리	CPD 스코어	
	T 6 h	T 24 h
대조군 (조사 + 비처리)	155.4	97.5
조사 + 플라세보 조성물	144.8	93.7
조사 + Ac-SEQ ID No.22-NH_2을 갖는 조성물	134.1	81.3

[0273]

[0274] Ac-SEQ ID No.22-NH_2를 함유하는 조성물은 플라세보 조성물보다 UV 조사 후 피부의 DNA 손상의 더 낮은 축적을 유도하였다.

[0275] 실시예 20

[0276] *인간 표피 각질세포의 유전자 발현의 프로파일 연구*

[0277] 다양한 생물학적 기능에 상응하는 유전자 세트가 현저하게 증가하는 횟수를, 인간 표피 각질세포의 유전자 프로파일 내에서 비처리된 세포 (음성 대조군)에서의 기저 수준과 관련하여 0.1 mg/ml의 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2)로의 처리에 의해 연구하였다. 성인 표피 각질세포 (HEKa)를 시딩하고 ($15x10^4$ 세포/바이알 세포/바이알 T25 cm^2), 5% CO_2을 갖는 대기에서 37℃에서 7일 동안 완전 Epilife 배지에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 5% CO_2을 갖는 대기에서 37℃에서 24시간 동안 완전 Epilife 배지중 0.1 mg/ml의 화합물 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH_2 (Ac-SEQ ID No.22-NH_2) 또는 음성 대조군으로서 완전 Epilife 배지로 처리하였다. 인큐베이션 및 처리를 각 조건에 있어서 이중으로 수행하였다.

[0278] 처리 후 24시간에 세포를 균질화시키고, RNA를 추출하고, 각 복제물 및 각 조건으로부터 Qiagen의 *RNeasyPlus Mini kit*에 의해 정제하였다. 간단하게는, RN아제를 세포 용해물로부터 불활성화시키고, 샘플을 특정 RNA 결합 칼럼을 통과시켜 오염물 및 불순물을 제거하고, 수차례의 미세원심분리 후, 정제된 RNA를 50㎕의 초순도 물로 용리시켰다. 수득된 RNA의 순도, 온전성 및 농도를 분광광도법 (Nanodrop)에 의해 생분석기로 평가하였다.

[0279] 정제된 RNA의 마킹은 인간 유전자 발현 마이크로어레이 (ASurePrint G3, Agilent)에서의 샘플의 하이브리디제이션과 같이 수행하였다. 처리로 수득된 표준화된 값을 음성 대조군으로 수득된 표준화된 값과 비교하여 상이한 발현을 갖는 유전자를 수득하였다. 그 후, 데이타의 변수 분석을 Bioconductor 소프트웨어에 의해 수행하였다. 그 후, 수득된 값을 GSEA (Gene Set Analysis Enrichment)에 의해 평가하여 Gene Ontology에 있어서 상이한 발현을 갖는 유전자를 그룹화시켰다. 25% 미만의 FDR (False Discovery Rate)을 갖는 대부분의 유의한 경로 및 Biological Route를 선택하였다.

[0280] 수득된 결과는 유전자의 상이한 패밀리를 함께 그룹화시킨 하기 다양한 표에 기재되어 있다.

[0281] **DNA 복구**

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 단백질 DNA 복합체 어셈블리의 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
TAF5	TAF5 RNA 폴리머라제 II, TATA 박스 결합 단백질 (TBP)-관련 인자, 100kDa	8,18
ERCC8	ERCC (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency), 보체 군 8	8,90
CDK7	시클린 의존성 키나제 7	14,31
MNAT1	메니지 a 트로이스 상동체 1 (menage a trois homolog 1), 시클린 H 어셈블리 인자 (제노푸스 래비스 (Xenopus laevis))	17,84
TAF2	TAF2 RNA 폴리머라제 II, TATA 박스 결합 단백질 (TBP)-관련 인자, 150kDa	25,12
MED4	매개 복합체 서브유닛 4	28,80
MED14	매개 복합체 서브유닛 14	32,54
MED17	매개 복합체 서브유닛 17	46,25
MED13	매개 복합체 서브유닛 13	56,75
TAF1	TAF1 RNA 폴리머라제 II, TATA 박스 결합 단백질 (TBP)-관련 인자, 250kDa	65,00

표 17

[0282]

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 세포 사이클에 관련된 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
RAD17	RAD17 상동체 (S. pombe)	0,21
RAD21	RAD21 상동체 (S. pombe)	18,22
XRCC2	중국 햄스터에서 X-선 수선 보체 결핍 복구 세포 2 (X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 2)	24,95
RAD54B	RAD54 상동체 B (S. 세레비시에)	26,20
MSH4	mutS 상동체 4 (E. 콜라이)	33,28
RAD50	RAD50 상동체 (S. 세레비시애)	37,66
ATM	변이된 아탁시아 텔란기액타시아 (ataxia telangiectasia)	48,53

표 18

[0283]

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 헬리카제 활성 및 ATP아제 활성 관련 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
DDX25	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 헬리카제 25	16,24
DDX1	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 헬리카제 1	26,92
DDX10	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 폴리펩티드 10	27,49
SMARCA1	SWI/SNF 관련되고, 매트릭스 결합된 크로마틴의 액틴 의존성 조절인자, 서브패밀리 a, 구성원 1	29,62
WRN	워너 증후군, RecQ 헬리카제-유사	35,25
CHD1	크로모도메인 헬리카제 DNA 결합 단백질 1	40,46
CHD2	크로모도메인 헬리카제 DNA 결합 단백질 2	42,59
ATRX	알파 지중해빈혈/X-연관 정신 지체 증후군	48,65
SETX	세나탁신	65,33
ERCC6	ERCC, 보체 군 6	74,50

표 19

[0284]

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 DNA 폴리머라제 활성 관련 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
POLH	폴리머라제 (DNA 의존성), eta	28,96
POLA1	폴리머라제 (DNA 의존성), 알파 1, 촉매 서브유닛	29,28
POLD4	폴리머라제 (DNA-의존성), 델타delta 4	31,74
PAPD7	PAP 관련 도메인 함유 7 (PAP associated domain containing 7)	65,27

표 20

[0285]

[0286] **수명**

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 텔로미어 유지 및 보호 관련 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
TERF1	텔로머 반복 결합 인자 (NIMA-상호작용) 1	7,38
ACD	아드레노코르티칼 디스플라시아 (adrenocortical dysplasia) 상동체 (마우스)	10,76
TINF2	TERF1 (TRF1)-상호작용 핵 인자 2	13,37
TERF2IP	텔로머 반복 결합 인자 2, 상호작용 단백질	21,63
TEP1	텔로머라제-관련 단백질 1	38,49

[0287] 표 21

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 과다발현된 수명과 관련된 기타 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
PTEN	포스파타제 및 텐신 상동체	26,04

표 22

[0288]

[0289] **아폽토시스**

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 상이하게 발현된 아폽토시스 활성화와 관련된 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
MCL1	골수성 세포 백혈병 서열 1 (BCL2-관련)	-17,76
TP53BP2	종양 단백질 p53 결합 단백질, 2	22,34
CASP3	카스파제 3, 아폽토시스-관련 시스테인 펩티다제	31,18
MYC	v-myc 골수세포증 바이러스 암유전자 상동체 (avian)	41,70
SH3GLB1	SH3-도메인 GRB2-유사 엔도필린 B1	52,57

표 23

[0290]

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 상이하게 발현된 아폽토시스 억제와 관련된 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
BAX	BCL2-관련 X 단백질	-60,73
MAPK8	미토겐-활성화된 단백질 키나제 8	-33,72
FAS	Fas (TNF 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 6)	-15,36
BIRC3	바큘로바이러스 IAP 반복부 함유 3	16,84
TAX1BP1	Tax1 (인간 T-세포 백혈병 바이러스 타입 I) 결합 단백질 1	19,23
BNIP2	BCL2/아데노바이러스 E1B 19kDa 상호작용 단백질 2	30,68
BNIP3L	BCL2/아데노바이러스 E1B 19kDa 상호작용 단백질 3-유사	31,39
BAG4	BCL2-관련 아타노겐 4	32,42
BCL2L2	BCL2-유사 2	32,49
XIAP	아폽토시스의 X-연결된 억제제	51,98
BCL2	B-세포 CLL/림프종 2	59,91
BIRC6	바큘로바이러스 IAP 반복부 함유 6	73,14

표 24

[0291]

[0292] **염증**

화합물 Ac-SEQ ID No.22-NH_2에 의해 상이하게 발현된 항-염증 반응 관련 유전자		
부호	명칭	발현 유도 %
IL6	인터루킨 6 (인터페론, 베타 2)	-26,30
ANXA1	아넥신 A1	8,22
ANXA4	아넥신 A4	17,69
AIF1	이형이식 염증 인자 1	19,02
ANXA5	아넥신 A5	22,32
NLRP3	NLR 패밀리, 피린 도메인 함유 3	36,49
NLRP12	NLR 패밀리, 피린 도메인 함유 12	39,96
SOCS2	사이토킨 시그널링 억제인자 2	56,13

표 25

[0293]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Lipotec S.A.U.

<120> COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT AND/OR CARE OF THE SKIN, HAIR AND/OR MUCOSAE AND COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

<130> JX

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

Tyr Asn Lys Gly Gln Val

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

Tyr Tyr Ser Leu Asn Val

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Tyr Glu Pro Lys Gln Val

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Tyr Asn Lys His Gln Val

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

Tyr Asn Lys Gly Asn Val

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Tyr Tyr Ser Gly Gln Val

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Tyr Glu Pro Leu Asn Val

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Tyr Asn Lys Lys Gln Val

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Tyr Tyr Ser His Asn Val

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Tyr Glu Pro Gly Gln Val

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Tyr Asn Lys Leu Asn Val

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Tyr Tyr Ser Lys Gln Val

1 5

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Tyr Glu Pro His Asn Val

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Tyr Glu Ser Lys Asn Val

1 5

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 15

Tyr Tyr Pro Gly Asn Val

1 5

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

Tyr Glu Ser Gly Gln Val

1 5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

Tyr Asn Pro Lys Asn Val

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

Tyr Asn Pro His Gln Val

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Tyr Glu Ser His Gln Val

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

Tyr Tyr Ser His Gln Val

1 5

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

Tyr Asn Lys Leu Gln Val

1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Tyr Glu Lys Leu Gln Val

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Tyr Tyr Lys Leu Gln Val

1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Tyr Glu Ser Lys Gln Val

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Tyr His Lys Leu Gln Val

1 5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Tyr His Ser Lys Gln Val

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Tyr Asn Ser Lys Gln Val

1 5

<210> 28

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Tyr His Pro His Gln Val

1 5

<210> 29

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Tyr Tyr Pro His Gln Val

1 5

<210> 30

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Tyr His Ser His Gln Val

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Tyr Asn Lys Leu Gln Val Gly

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Tyr Glu Lys Leu Gln Val Ala

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Leu Tyr Tyr Lys Leu Gln Val

1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 34

Ala Tyr Glu Ser Lys Gln Val

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Gly Leu Tyr Asn Lys Gly Gln Val

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Ala Tyr Asn Pro His Gln Val Gly

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Asn Glu Tyr Glu Ser His Gln Val

1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Ala Tyr Tyr Ser His Gln Val Leu

1 5

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Tyr Asn Pro His Asn Val

1 5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Tyr Glu Pro His Gln Val

1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synhetic peptide

<400> 41

Tyr Asn Ser His Gln Val

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Tyr Tyr Pro Lys Gln Val

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Tyr Tyr Pro Lys Asn Val

1 5

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Tyr Glu Lys Leu Asn Val

1 5

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Tyr Tyr Lys Leu Asn Val

1 5