



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0129221
 (43) 공개일자 2013년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/365 (2006.01) *A61K 8/37* (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01) *A61K 31/225* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *C07C 57/15* (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7015668
 (22) 출원일자(국제) 2011년10월21일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2013년06월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/005330
 (87) 국제공개번호 WO 2012/065680
 국제공개일자 2012년05월24일
 (30) 우선권주장
 10 2010 051 689.9 2010년11월17일 독일(DE)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세
 250
 (72) 발명자
쇼이리히 레네 페터
 독일 64846 그로스-침메른 베르타-폰-주트너-슈트
 라쎬 34
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **디히드록시푸마르산 유도체 및 피부 미백을 위한 이의 용도**

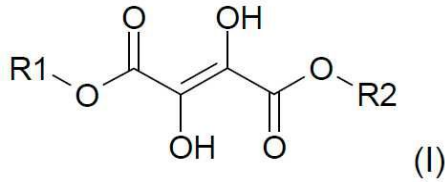
(57) 요약

본 발명은 피부의 미백, 티로시나제의 억제, 및 피부의 색소 장애의 예방, 치료 및/또는 조절을 위한 디히드록시푸마르산 유도체의 용도, 디히드록시푸마르산 유도체를 포함하는 미용 및 피부 제제 및 약제, 및 신규한 디히드록시푸마르산 유도체에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

피부 미백을 위한 하기 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 의 용도:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- H

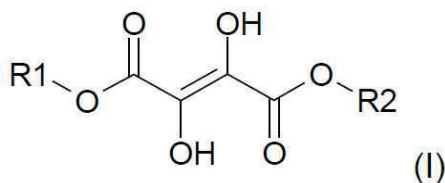
- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

청구항 2

티로시나아제의 억제를 위한 하기 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 의 용도:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- H

- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

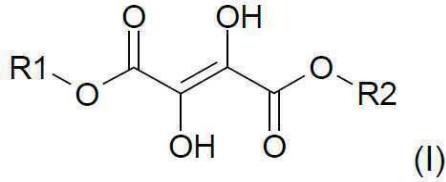
- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

청구항 3

피부의 색소 결함의 예방, 치료 및/또는 진행 제어를 위한 하기 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이

의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 의 용도:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- H

- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

청구항 4

제 3 항에 있어서, 색소 결합이 과다색소침착, 주근깨, 검버섯 및 선 스팟의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2 가 서로 독립적으로 하기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도:

- H

- 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 이에서 하나 이상의 CH 기는 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 O 로 대체될 수 있음).

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2 가 서로 독립적으로 하기로부터 선택되는 용도:

- H

- 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 5 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고,

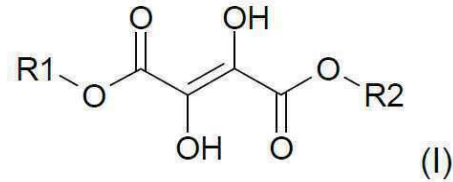
이에서 하나 이상의 CH 기는 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 O 로 대체될 수 있음).

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R1 및 R2 가 H 를 나타내는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 8

하기 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 을 포함하는 미용 또는 피부 제제:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- H
- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),
- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),
- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

청구항 9

제 8 항에 있어서, 하나 이상의 UV 필터가 추가적으로 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서, 하나 이상의 추가 활성 화합물 또는 피부-미백 활성을 갖는 추출물이 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 11

제 8 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 셀프-태닝 물질이 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

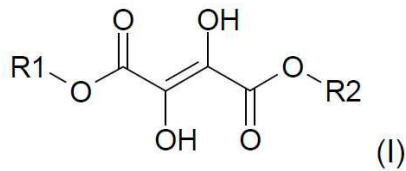
제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 미용, 약학 또는 및/또는 피부 응용을 위해 적합한 매제 및 임의로 생리학적으로 허용가능한 보조제 및/또는 충전제가 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 13

하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 이 국소적 적용을 위해 적합한 매제 및 임의로 생리학적으로 허용가능한 보조제 및/또는 충전제와 혼합되는 것을 특징으로 하는 제 8 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 제제의 제조 방법.

청구항 14

하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 을 포함하는 약제:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- H

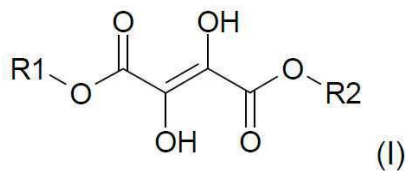
- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

청구항 15

하기 화학식 (I) 의 화합물:



[식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

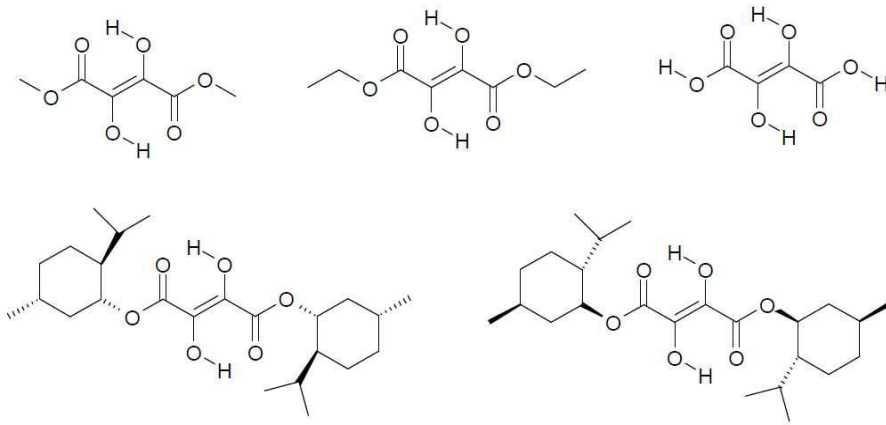
- H

- 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

- 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

- 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

하기 화합물의 화합물을 제외됨:



청구항 16

디히드록시푸마르산의 카르복실산 관능기가 화학식 R1-OH 및 R2-OH 의 화합물을 사용하여 에스테르화되는, 제 15 항에 따른 화학식 (I) 의 화합물의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 피부의 미백, 티로시나제의 억제, 및 피부의 색소 결함의 예방, 치료 및/또는 진행 조절을 위한 디히드록시푸마르산 유도체의 용도, 디히드록시푸마르산 유도체를 포함하는 미용 및 피부 제제 및 약제, 및 신규한 디히드록시푸마르산 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 피부 및 모발 색상은 질소-함유 어두운 염료 멜라닌의 함량, 크기, 분포 및 유형에 의존적이며, 상기 멜라닌은 멜라닌을 형성할 수 있는 세포 (멜라닌세포) 에서 생성된다. 티로신으로부터 출발하여, 다양한 멜라닌세포-특이적 효소, 예를 들면, 티로시나제 또는 티로시나제-관련 단백질의 도움으로, 멜라닌은 멜라닌세포 내에서 합성된다. 멜라닌은 차후에 소위 멜라노솜의 형태로 케라틴생성세포로 전달된다. 피부 중의 멜라닌이 UV 방사선에 대해 적당한 보호를 나타내더라도, 더 어둡거나 과색소 피부는 아름다움에 영향을 미칠 수 있으며, 심각한 미적 문제를 초래할 수 있을 것이다. 과다색소 피부 영역 또는 병변은 흑종 (또한 기미로도 알려짐), 즉, 불규칙한 형상의 황갈색 반점을 함유한다.

[0003] 색소 반점들의 경우에, 구별은 일반적으로 주근깨 (모반), 검버섯 (흑자), 소위 사마귀 (지루각화증) 및 과다색소침착 (예를 들면 기미 또는 흑종) 사이에 이루어진다. 특히, 피부 유형 I 의 사람, 즉, 매우 창백한 피부와 붉은 모발을 갖는 사람은 주근깨를 가지는 경향이 있다. 대조적으로, 과다색소침착 (기미)은 신체 내에서 규칙적으로 에스트로젠을 내보내는 여성에게 빈번하게 발견된다. 햇빛은 매우 빈번하게 중요한 역할을 한다. 예방은, 특히, 높은 광 보호 인자를 갖는 규칙적인 햇빛 차단에 의해 달성될 수 있다. 매력적이지 않은 색소 반점들을 제거하기 위해, 다양한 가능성, 예컨대 레이저, 박피술 또는 다른 전기수술 방법 및 소위 표백 크림이 이용가능하다. 후자의 대안은 전기수술 방법보다 환자에게 유의미하게 덜 비싸다는 이점을 갖는다. 또한, 적용이 더 간단하고 더 만족스럽다.

[0004] 피부-미백 작용을 갖는 다수의 화합물은 색소 반점의 치료를 위해 시장에서 이용가능하다. 이들은, 그 중에서도, 예를 들면, 코지산, 알부틴, 알로에신, 니아신아마이드, 비타민 C 또는 루시놀이며, 이들은 피부에서 멜라닌 생산을 억제한다. 예를 들면, 모루스 알바 (Morus alba) 또는 필란투스 엠블리카 (Phyllanthus emblica) 로부터의 식물 추출물은 또한, 특히 동남 아시아에서 피부색을 미백하는데 사용된다. 이것은 다양한 기전을 이용하여 일어날 수 있다. 그러나, 피부-미백 물질은 통상 효소 티로시나제를 차단함으로써 티로신의 멜라닌으로의 전환을 지연한다. 그러나, 이들 공지된 화합물은 수많은 불리한 점, 예를 들면, 낮은 탈색소 효율, 부작용, 예컨대 피부 자극 또는 피부 탈락 (피부 박피), 세포 손상, 피부를 통한 낮은 침투율 또는 상기 제형의 짧은 저장 기간 또는 낮은 안정성을 갖는다. 따라서, 더 높은 효율성 및 우수한 제형 특성을 갖는 신규한 안전한 피부 미백제에 대한 필요성이 존재한다.

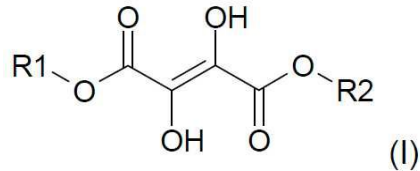
발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0005] 본 발명은, 부작용을 감소시키는 동시에 미용 또는 치료 효능을 증진시킴을 목표로 하여, 선행기술에서 지시된 불리한 점을 극복하고, 피부 미백에 대한 효과적인 가능성을 갖는 효과적인 화합물을 개발하고자 하는 목표를 기초로 한다.

[0006] 놀랍게도 본 발명에 이르러, 디히드록시푸마르산의 유도체가 피부-미백 작용을 가짐을 발견하였다.

[0007] 따라서, 본 발명은 첫째로 피부의 미백을 위한 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비의 이들의 혼합물 포함)의 용도에 관한 것이다:



[0008] [식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:
[0009] - H

[0010] - 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

[0011] - 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

[0012] - 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)].

[0013] 더욱이, 본 발명은 티로시나제의 억제를 위한 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0014] 더욱이, 본 발명은 피부의 색소 결함의 예방, 치료 및/또는 진행 조절을 위한 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0015] 디히드록시푸마르산 유도체의 피부-미백 작용은 선행기술에서 지금까지 알려진 것이 없었다.

[0016] WO 01/66105 A1 에서는 코지산, 항산화제 및 히드록시산의 조합으로 이루어진 피부-미백 제형이 기술되어 있다. 디히드록시-푸마르산은 가능한 항산화제로서 또는 가능한 히드록시산으로서 본원에 기재되어 있다. 피부-미백 작용은, 특히, 조합하여 존재하는 3가지 성분을 통해서 발생한다. 예시적 제형으로, 락트산 및 글리콜산이 히드록시산으로서 사용된다. 대조적으로, 디히드록시푸마르산을 포함하는 제제가 개시되지 않았다. 더욱이, WO 01/66105 A1 의 실시예 5 에서, 히드록시산인 락트산이 단독으로 이미 40 % 의 멜라닌-감소 작용을 가지나, 이것은 코지산 유도체의 작용 (45 %) 보다 더 나쁜 것으로 나타났다.

[0017] 그러나, 놀랍게도, 디히드록시푸마르산이 단독으로 락트산, 글리콜산 및 심지어 코지산의 작용을 한 배수로 초과하는 피부-미백 작용을 마찬가지로 나타냄을 본 발명과 관련하여 보여주는 것이 가능하다. 이는 작업 실시예에 기술되어 있다.

[0018] DE 69825501 T2 는 면도기용 스트립에 편리한 디히드록시푸마르산의 용도를 개시하고 있다. US 2006/0110415 A1 은 활성 화합물의 피부 침투를 증가시키기 위한 디히드록시푸마르산의 알킬 및 아릴 에스테르의 용도를 기술하고 있다. 그러나, 디히드록시푸마르산 유도체의 피부-미백 작용은 개시되지 않았다.

[0019] 본 발명에 따라, 화학식 (I) 의 화합물 및 그의 염은 동시에 가치있는 미용적 및/또는 약리학적 특성을 갖는 한

편, 피부의 미백이 90% 미만, 바람직하게는 80% 미만, 특히 바람직하게는 70% 미만의 멜라닌 상대 함량을 수반한다는 점에서 잘 허용된다.

[0021] 특히, 기술된 화학식 (I) 의 화합물은 티로시나제 억제제이며, 이의 특성으로 인해 피부 미백제로서 원하는 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 바람직하게는 또한 시험관내에서 티로시나제의 억제를 위한, 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비의 이들의 혼합물 포함)의 용도에 관한 것이다. 용어 "억제" 는 본 발명에 따르는 특이한 화합물의 작용을 기초로 하는 활성의 임의의 감소에 관한 것이며, 상기 특이한 화합물은 인지, 결합 및 차단이 촉진되는 그와 같은 방식으로 표적 분자와 상호작용할 수 있다. 본 발명은 티로시나제에 대한 높은 친화도로 구별되며, 이는 옥시다제 활성의 신뢰할 수 있는 결합 및 바람직하게는 완전한 차단을 보장한다. 본 화합물은 특히 바람직하게는 선택된 옥시다제의 배타적이고 직접적인 인지를 보증하기 위해 단일특이성이다. 본원에서 용어 "인지" 는 언급된 화합물과 표적 분자 사이의 임의의 유형의 상호작용, 특히, 공유결합 또는 비-공유결합, 예를 들면, 공유결합, 소수성/친수성 상호작용, 반 데르 발스 결합, 이온 친화력, 수소 결합 또는 리간드-수용체 상호작용에 관한 것이다.

[0022] 상기 언급된 화합물의 용도는 시험관내 또는 생체내 모델에서 일어날 수 있다. 화학식 (I) 의 화합물로의 치료에 대한 특정한 세포의 감수성은 시험관내 시험으로 결정될 수 있다. 전형적으로, 세포의 배양은 활성제가 멜라닌 합성의 억제를 가능하게 하기에 충분한 기간, 통상 대략 1시간 내지 1주 동안 다양한 농도에서 본 발명에 따르는 화합물로 배양된다. 시험관내 시험을 위해, 생검 샘플로부터 배양된 세포가 사용될 수 있다. 그후, 치료 후 세포에 남아있는 멜라닌의 양을 측정한다. 시험관내 사용은, 특히, 피부의 색소 장애를 경험한 포유류 종의 샘플에서 수행된다. 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들면, 영장류 종, 특히 인간, 그러나 또한 설치류 (마우스, 랫트 및 햄스터 포함), 토끼, 말, 소, 개, 고양이 등에 속할 수 있다. 동물 모델은 실험실 연구에서 흥미로우며, 이는 인간 질환 또는 미용적 기형의 치료를 위한 모델을 제공한다.

[0023] 복수의 특이한 화합물들의 시험은 환자의 치료에 가장 적당한 것으로 보이는 활성 화합물의 선택을 가능하게 한다. 선택된 화합물의 생체내 용량은 유리하게, 눈에 띄게 증가하는 치료 효능의 결과로서, 시험관내 데이터를 고려하여 티로시나제의 감수성 및/또는 환자의 색소 장애의 중증도에 맞춘다. 용량은 사용된 특이한 화합물, 특정 질환, 환자 상태 등에 따라 가변적이다. 미용적 용량은 전형적으로 표적 조직에서 멜라닌의 원하지 않는 양을 상당히 감소시키기에 충분하며, 동시에 환자의 삶의 질을 유지하고 결국 개선시킨다. 예방, 치료 및/또는 진행 조절을 위한 화학식 (I) 의 화합물의 용도와 관련하여 본 발명의 하기 교시 및 그의 구현에는 유효하며, 적절한 경우 티로시나제 활성의 억제를 위한 화합물의 용도를 제한하지 않으면서 적용될 수 있다.

[0024] 사용은 일반적으로 티로시나제 활성 및 멜라닌 생성의 상당한 감소가 일어날 때까지, 예를 들면, 멜라닌 함량의 적어도 약 10% 감소가 일어날 때까지 계속되며, 신체에서 멜라닌의 원하지 않는 추가의 과잉생산이 본질적으로 없음이 확인될 때까지 계속될 수 있다. 화학식 (I) 의 제제의 제거 후, 정상적인 멜라닌 합성 속도가 다시 시작되기 때문에, 피부 미백은 반복되거나 진행중인 치료를 나타내는 것은 자명하다. 이러한 유형의 시험에서, 본 발명에 따르는 화합물은 억제 효과를 나타내고 유발하며, 이는 통상 적당한 범위 내, 바람직하게는 마이크로몰 범위 내, 더 바람직하게는 나노몰 범위 내의 IC₅₀ 값에 의해 기록된다. 티로시나제는, 특히, 화합물의 농도가 1 μM 미만, 바람직하게는 0.5 μM 미만, 특히 바람직하게는 0.1 μM 미만인 경우, 50% 정도로 억제된다. 이 농도는 IC₅₀ 값으로 불린다.

[0025] 본 발명에 따라, 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비의 이들의 혼합물 포함) 은 티로시나제 활성에 의해 유발, 촉진 및/또는 확산되는 질환의 예방, 치료 및/또는 진행 조절에 사용하기에 적당하다. 따라서, 티로시나제 활성에 의해 유발, 촉진 및/또는 확산되는 질환의 예방, 치료 및/또는 진행 조절을 위한 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비의 이들의 혼합물 포함) 의 용도 또한 본 발명에 따른다. 따라서, 본 발명은 또한 티로시나제 활성에 의해 유발, 촉진 및/또는 확산되는 질환의 예방, 치료 및/또는 진행 조절을 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물(모든 비의 이들의 혼합물 포함)의 용도에 관한 것이다. 상응하는 신호전달 경로의 동정, 및 다양한 신호전달 경로들 사이의 상호작용을 확인하기 위해, 적당한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들면 세포-배양 모델 (Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783) 및 이식유전자 동물 모형 (White et al. (2001) Oncogene 20: 7064)이 개발되었다. 신호전달 캐스케이드 중의 어느 단계인지를 결정하기 위해, 상호작용 화합물은 신호를 조절하는데 사용될 수 있다 (Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95). 또한, 본 발명에 따르는 화합물은 동물 및/

또는 세포-배양 모델에서 또는 본 출원에 언급된 임상 질환에서 옥시다제-의존적 신호전달 경로를 시험하기 위한 시약으로서 또한 사용될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 이들 신호전달 경로는 다양한 질환과 관련된다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물은 티로신이 참여하는 신호전달 경로에 의존적인 질환의 예방, 치료 및/또는 진행 조절에 유용하다.

- [0026] 본 발명에 따라, 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물(모든 비의 이들의 혼합물 포함)은 과다색소침착, 주근깨, 검버섯 및 선 스팟의 군으로부터 선택된 색소 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 조절에 사용하기에 적당하다.
- [0027] 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물의 용도는 따라서 미용적 또는 약학적, 특히 피부학적 유형일 수 있다. 바람직하게는 이는 미용적 용도, 특히 바람직하게는 비-치료적 미용적 용도이다.
- [0028] 본 발명의 추가 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 (I) 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 바람직하게는 항산화제, 비타민, UV 필터, 피부-미백 활성 화합물, 셀프-태닝 화합물, 항-염증제, 항균 활성 화합물, 피부 수분 함량을 개선하기 위한 활성 화합물, 노화-억제 활성 화합물 (항-노화 활성 화합물) 및 항-셀룰라이트 활성 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 활성 화합물과 모든 비로 조합되는 이의 혼합물 포함) 의 용도이다.
- [0029] 본 발명의 목적을 위해, 화학식 (I) 의 화합물은 이들의 약학적으로 또는 미용적으로 사용가능한 유도체, 염, 수화물, 용매화물, 화합물의 전구체 및 호변체를 의미하는 것이 선택되도록 정의된다. 화합물의 용매화물은 이의 상호 인력으로 인해 형성되는 화합물-용매 분자의 부가물을 의미하도록 선택된다. 용매화물은 예를 들어, 일- 또는 이-수화물 또는 알코올레이트이다. 약학적으로 또는 미용적으로 사용가능한 유도체는 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 소위 화합물의 전구체를 의미하도록 선택된다. 전구체는 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고-펩타이드 (이는 급속하게 유기체로 분리되어 본 발명에 따른 유효한 화합물을 제공함) 에 의해 개질된 화학식 (I) 의 화합물을 의미하도록 취해진다. 이는 또한 본 발명에 따른 화합물의 생분해성 중합체 유도체 (이는 예를 들어 *Int. J. Pharm.* 115, 61-67 (1995) 에 기재된 바와 같음) 를 포함한다. 생체 내에서 생리활성제로 전환될 수 있는 임의의 화합물, 즉, 화학식 (I) 의 화합물은 본 발명의 의미의 전구체이다. 본 발명에 따른 화합물의 생체내 물질대사로부터 생성되는 임의의 생물학적 활성의 화합물은 본 발명의 의미에서의 대사산물이다.
- [0030] 본 발명의 목적을 위해, 알킬은 알킬기에 관한 축약형을 의미한다. 알킬 라디칼은 비분지형 (직쇄형) 또는 분지형일 수 있다.
- [0031] 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 헥실, 헵틸, 2-에틸펜틸, 옥틸 또는 2-에틸헥실을 의미하도록 선택된다.
- [0032] 상기 열거된 C1 내지 C8-알킬 라디칼 이외, 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼은 예를 들어 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실 또는 옥타데실일 수 있다.
- [0033] 알케닐은 알케닐기의 축약형을 의미하고, 이에서의 다수의 이중 결합이 또한 존재할 수 있다. 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 분지화되거나 비분지화된 알케닐기는 예를 들어 알릴, 비닐, 프로페닐, 2- 또는 3-부테닐, 이소부테닐, sec-부테닐, 2-메틸-1- 또는 2-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1,3-부타디에닐, 2-메틸-1,3-부타디에닐, 2,3-디메틸-1,3-부타디에닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-펜테닐, 이소펜테닐, 헥세닐, 헵테닐 또는 옥테닐이다.
- [0034] 상기 열거된 예 이외, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기의 추가예는 -C₉H₁₇, -C₁₀H₁₉ 내지 -C₁₈H₃₅ 이다.
- [0035] 알킬닐은 알킬닐기의 축약형을 의미하고, 이에서의 다수의 삼중 결합이 또한 존재할 수 있다. 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬닐기의 예는 에티닐, 1- 또는 2-프로피닐, 2- 또는 3-부티닐, 또한, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐이다.
- [0036] 상기 열거된 예 이외, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기의 추가예는 -C₉H₁₅, -C₁₀H₁₇ 내지 -C₁₈H₃₃ 이다.
- [0037] 본 발명의 의미에서 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬은 포화되고 부분적으로 불포화된 비-방향족 시클릭 탄화수소기 (이는 3 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하고 비치환되거나 치환될 수 있음) 를 나타낸다.

화학식 (I) 의 기본 구조의 결합은 시클로알킬기의 임의의 고리원을 통해 일어날 수 있다. 적합한 시클로알킬 라디칼의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐 및 시클로옥타디에닐이다.

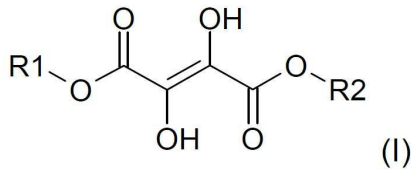
- [0038] 본 발명의 의미에서 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계의 예는 페닐, 메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 비페닐, 나프틸, 비나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 피리디닐, 푸라노일 또는 벤조푸라노일이다.
- [0039] 화학식 (I) 에서 R1 및 R2 는 바람직하게는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:
- [0040] - H
- [0041] - 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),
- [0042] - 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),
- [0043] - 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 이에서 하나 이상의 CH 기는 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 O 로 대체될 수 있음).
- [0044] 화학식 (I) 에서 R1 및 R2 는 특히 바람직하게는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:
- [0045] - H
- [0046] - 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),
- [0047] - 5 내지 6 개의 C 원자를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 이에서 하나 이상의 CH 기는 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 O 로 대체될 수 있음).
- [0048] 본 발명의 매우 특히 바람직한 구현예에 있어서, R1 및 R2 는 동시에 H 를 의미한다. 화학식 (I) 는 디히드록시푸마르산에 해당한다.
- [0049] 이는 본 발명에 따른 매우 특히 바람직한 구현예에 있어서, 디히드록시푸마르산 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 이 사용된다.
- [0050] 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 제조를 위한 출발 물질은 문헌 (예를 들어 표준 논문에서, 예컨대 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 에 기재된 바와 같이 익히 공지되고/거나 당업자에게 공지된 방법에 의해, 그 자체가 공지되고 상기 반응에 적합한 반응 조건 하에 제조된다. 또한 보다 상세하게 언급되지 않는 그 자체가 공지된 변형예가 본원에서 사용될 수 있다.
- [0051] 디히드록시푸마르산은 예를 들어 문헌 [Roumanian Biotechnological Letters 2002, 7(5), 897-904 or Russian Journal of Physical Chemistry 1986, 60(1), 43-46] 에 따라 철 이온의 존재 하에 d1-타르타르산으로부터 제조될 수 있다.
- [0052] 당업자에게 익숙한 표준 에스테르화 방법을 사용하여 카르복실산 관능기의 에스테르화가 실시될 수 있다.
- [0053] 출발 화합물은 일반적으로 공지되어 있다. 이들이 신규한 경우, 이는 그 자체가 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0054] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 비-염 형태로 사용될 수 있다. 다른 한편, 본 발명은 또한 본 기술분야에 공지된 방법에 의해 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 형태로의 이의 용도를 포함하고, 이는 다양한 유기 및 무기산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 화학식 (I) 의 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염 형태

는 대부분 종래 방법에 의해 제조된다. 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 화합물을 해당하는 염을 제공하기에 적합한 염기와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 이러한 염기는 예를 들어, 알칼리-금속 수산화물 (예를 들어 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬), 알칼리-토금속 수산화물 (예를 들어 수산화바륨 및 수산화칼슘), 알칼리-금속알콕사이드 (예를 들어 에톡사이드 칼륨 및 프로폭사이드 나트륨) 및 다양한 유기 염기, 예컨대 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸-글루타민이다. 화학식 (I) 의 염기는 예를 들어 비활성 용매, 예컨대 에탄올에서의 동량의 염기 및 산과의 반응 및 후속 증발에 의해 산을 사용하는 관련된 산-첨가 염으로 전환될 수 있다. 이러한 반응에 적합한 산은 특히 생리학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것, 예를 들어 산소 할라이드 (예를 들어 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소), 다른 미네랄 산 및 해당하는 이의 염 (예를 들어 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등), 알킬- 및 모노-아릴-술포네이트 (예를 들어 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트) 및 다른 유기산 및 해당하는 이의 염 (예를 들어 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르테이트, 말리에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코베이트 등) 이다.

[0055] 본 발명의 의미에서 염은 이의 산성 양성자는 금속으로 대체될 수 있는 화학식 (I) 의 화합물에 존재하는 바와 같은 카르복실레이트기에 기초할 수 있다는 것은 자명한 것이다. 대안적으로 본 발명의 의미에서 염은 또한 디히드록시푸마르산 유도체의 알코올 관능기에서의 양성자가 이온으로 대체되는 화학식 (I) 의 화합물에 기초할 수 있다. 이는 1개의 이온, 예를 들어 Li^+ , Na^+ , K^+ 또는 NH_4^+ , 그러나 또한 다가 이온일 수 있고, 이는 (디히드록시푸마르산 유도체)₂M 또는 (디히드록시푸마르산 유도체)₃M₂ 등 유형을 제공한다.

[0056] 본 문맥에서 표현 "생리학적으로 허용가능한 염" 은 특히 활성 화합물의 자유 형태와 비교하여 이러한 염 형태가 활성 화합물에 개선된 미용적 및/또는 약동학적 특성을 부여하는 경우, 이의 염 중 하나의 형태로 화학식 (I) 의 화합물을 포함하는 활성 화합물을 의미하도록 선택된다. 활성 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 우선 원하는 미용적 및/또는 약동학적 특성을 가진 활성 화합물을 제공할 수 있고, 심지어 신체에 의 이의 치료적 효험과 관련하여 이러한 활성 화합물의 약력학에 대해 긍정적 영향을 미치리 수 있다. 본 발명의 의미에서 바람직한 염은 화학식 (I) 의 화합물의 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리 및 암모늄 염이다.

[0057] 또한, 본 발명은 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체, 및/또는 용매화물 (모든 비로의 이의 혼합물 포함) 을 포함하는 미용 또는 피부 제제에 관한 것이다:



[0058] [식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

- [0060] - H
- [0061] - 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),
- [0062] - 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),
- [0063] - 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음).

[0064] 라디칼 R1 및 R2 의 바람직한 구현에는 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0065] 가능한 구현예에 있어서, 화학식 (I) 의 R1 및 R2 가 동시에 H 를 의미하는 화합물이 본 제제에서 제외된다.

[0066] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "제제", "조성물" 또는 "제형" 은 동의어로서 유사하게 용어 "제제" 로 사용된다.

- [0067] 본원에서 제제는 대개 원칙적으로 예를 들어 미용 또는 피부 제형 또는 의약 제품을 적용할 수 있는 제제이다. 제제가 외부적으로 국소적으로 적용되고, 즉 제제가 피부에 적용될 수 있기에 적합하여야 한다는 의미가 본 발명의 의미에서 원칙적으로 적용될 수 있다. 이러한 경우, 제제가 미용적으로, 약학적으로 또는 피부학적으로 적합한 매제 및 원하는 특성 프로파일에 좌우되어 임의로 추가의 적합한 성분을 포함한다. 국소용 제제는 바람직하게는 미용 또는 피부 제제, 특히 바람직하게는 미용 제제로서 이용된다. 적합한 매제 및 보조제 또는 충전제는 하기 부분에서 상세하게 기재되어 있다.
- [0068] 제제는 상기 및/또는 하기에 언급된 필수적인 또는 임의의 구성성분을 함유 또는 포함하고, 이로 필수적으로 이루어지거나 이로 이루어질 수 있다. 제제에 사용될 수 있는 모든 화합물 또는 성분은 공지되고 상업적으로 이용될 수 있거나 공지된 방법으로 합성될 수 있다. 추가로 바람직한 구현예의 조합은 청구범위에 개시되어 있다.
- [0069] 상기에 나타나고, 바람직하게 기재된 화학식 (I) 의 화합물, 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비로의 이의 혼합물 포함) 은 본 발명의 제제에 제제의 총 중량에 기초하여 0.0001 내지 20 중량% 로 존재한다. 바람직하게는 0.0001 내지 15 중량%, 특히 바람직하게는 0.0001 내지 10 중량%, 특히 바람직하게는 0.0001 내지 5 중량% 의 양이 바람직하게 이용된다. 당업자는 의도된 효과의 제제에 따라 적절하게 양을 선택하는데 절대 곤란함이 없다.
- [0070] 또한 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체, 입체이성질체 및/또는 용매화물 (모든 비로의 이의 혼합물 포함) 이 하나 이상의 추가의 활성 화합물과 조합하여 본 발명의 제제에 제공되는 것이 유리하다. 추가의 활성 화합물은 바람직하게는 UV 필터, 항산화제, 비타민, 피부-미백 활성 화합물, 항노화 활성 화합물, 항-염증 활성 화합물, 항균성 활성 화합물, 피부의 수분 함량을 개선하기 위한 활성 화합물 (피부-수분 조절제), 항-셀룰라이트 활성 화합물, 항주름 활성 화합물, 항-비듬 활성 화합물, 항-여드름 활성 화합물, 방취제, 염료 및 셀프-태닝 물질의 군, 특히 바람직하게는 UV 필터, 항산화제, 비타민, 피부-미백 활성 화합물, 셀프-태닝 물질, 항-노화 활성 화합물 및 항셀룰라이트 활성 화합물의 군으로부터 선택된다.
- [0071] 본 발명에 따른 바람직한 제제는 또한 화학식 (I) 의 하나 이상의 화합물 이외 하나 이상의 UV 필터를 포함한다. 원칙적으로, 모든 UV 필터는 본 발명의 제제에서 화학식 (I) 의 화합물과 조합되기에 적합하다. 생리학적으로 허용가능성이 이미 입증된 UV 필터가 특히 바람직하다. UVA 및 또한 UVB 필터에 대한 전문가 문헌으로부터 공지된 다수의 입증된 물질이 존재한다. 하기 리스트에 보여진 화합물은 단지 예로서 간주되어야 한다. 또한 다른 UV 필터가 물론 사용될 수 있다.
- [0072] 화학식 (I) 의 화합물 및 임의의 다른 성분 이외 바람직한 제제는 유기 UV 필터, 소위 친수성 또는 친유성 자외선 차단 필터를 포함할 수 있고, 이는 UVA 영역 및/또는 UVB 영역 및/또는 IR 및/또는 VIS 영역 (흡수제) 에서 효과적이다. 이러한 물질은 특히 p-아미노벤조산 유도체, 살리실산 유도체, b,b-디페닐아크릴레이트 유도체, 캄포 유도체, 트리아진 유도체, 신남산 유도체 및 중합체성 필터 및 규소 필터로부터 선택되고, 이는 출원 WO 93/04665 에 기재되어 있다. 유기 필터의 추가의 예는 특허 출원 EP-A 0 487 404 에 나타나 있다. 상기 UV 필터는 대개 INCI 명명법에 따라 하기와 같이 명명된다.
- [0073] 하기가 조합을 위해 특히 적합하다:
- [0074] 파라-아미노벤조산 및 이의 유도: PABA, 에틸 PABA, 에틸 디히드록시-프로필 PABA, 에틸헥실 디메틸 PABA, 이는 예를 들어 ISP 에 의해 명칭 "Escalol 507" 로 시판되고, 글리세릴 PABA, PEG-25 PABA, 이는 예를 들어 BASF 에 의해 명칭 "Uvinul P25" 로 시판된다.
- [0075] 살리실레이트: 명칭 "Eusolex HMS" 하에 Merck 에 의해 시판되는 호모살레이트; 예를 들어 명칭 "Neo Heliopan OS" 하에 Symrise 에 의해 시판되는 에틸헥실 살리실레이트; 예를 들어 명칭 "Dipsal" 하에 Scher 에 의해 시판되는 디프로필렌 글리콜 살리실레이트; 예를 들어 명칭 "Neo Heliopan TS" 하에 Symrise 에 의해 시판되는 TEA 살리실레이트.
- [0076] β, β -디페닐아크릴레이트 유도체: 예를 들어 명칭 "Eusolex[®] OCR" 하에 Merck 에 의해 시판되는 옥토크릴렌; 예를 들어 명칭 "Uvinul N35" 하에 BASF 에 의해 시판되는 에토크릴렌.
- [0077] 벤조페논 유도체: 예를 들어 명칭 "Uvinul 400" 하에 시판되는 벤조페논-1, 예를 들어 명칭 "Uvinul D50" 하에 시판되는 벤조페논-2, 예를 들어 명칭 "Uvinul M40" 시판되는 벤조페논-3 또는 옥시벤조, 예를 들어 명칭 "Uvinul MS40" 하에 시판되는 벤조페논-4; 예를 들어 명칭 "Uvinul DS-49" 하에 BASF 에 의해 시판되는 벤조페

논-9; 예를 들어 명칭 "Helisorb 11" 하에 Norquay 에 의해 시판되는 벤조페논-5, 벤조페논-6; 예를 들어 명칭 "Spectra-Sorb UV-24" 하에 American Cyanamid 에 의해 시판되는 벤조페논-8; 명칭 Eusolex[®] 4360 하에 Merck, Darmstadt 시판되는 벤조페논-12 n-헥실 2-(4-디에틸-아미노-2-히드록시벤조일) 벤조에이트 또는 2-히드록시4-메톡시벤조페논.

[0078] 벤질리덴카포 유도체: 예를 들어 명칭 "Mexoryl SD" 하에 Chimex 에 의해 시판되는 3-벤질리덴카포; 예를 들어 명칭 "Eusolex 6300" 하에 Merck 에 시판되는 4-메틸벤질리덴카포-카포; 예를 들어 명칭 "Mexoryl SL" 하에 Chimex 에 의해 시판되는 벤질리덴카포술폰산; 예를 들어 명칭 "Mexoryl SO" 하에 Chimex 에 의해 시판되는 카포 벤잘코늄 메토술페이트; 예를 들어 명칭 "Mexoryl SX" 하에 Chimex 에 의해 시판되는 테레프탈릴리덴-디카포술폰산; 명칭 "Mexoryl SW" 하에 Chimex 에 의해 시판되는 폴리아크릴아미도메틸벤질리덴-카포.

[0079] 페닐벤질이미다졸 유도체: 예를 들어 명칭 "Eusolex 232" 하에 Merck 에 의해 시판되는 페닐벤질이미다졸술폰산; 예를 들어 명칭 "Neo Heliopan AP" 하에 Symrise 에 의해 시판되는 테트라술폰네이트.

[0080] 페닐벤조트리아졸 유도체: 예를 들어 명칭 "Silatrizole" 하에 Rhodia Chimie 에 의해 시판되는 드로메트리졸 트리실옥산; 예를 들어 명칭 "MIXXIM BB/100" 하에 Fairmount Chemical 에 의해 시판되는 고체 형태의 또는 명칭 "Tinosorb M" 하에 BASF 에 의해 시판되는 수성 분산액으로서의 미세화된 형태의 메틸렌비스(벤조트리아졸) 테트라메틸부틸페놀.

[0081] 트리아진 유도체: 예를 들어 명칭 "Uvinul T150" 하에 BASF 에 의해 시판되는 에틸헥실트리아진; 예를 들어 명칭 "Uvasorb HEB" 하에 Sigma 3V 에 의해 시판되는 디에틸헥실부타미드트리아진; Tinosorb A2B 로서 BASF 에 의해 시판되는 2,4,6-트리스-(디이소-부틸 4'-아미노벤잘말로네이트)-트리아진 또는 2,4,6-트리스(비페닐)-1,3,5-트리아진; Tinosorb S 로서 BASF 에 의해 시판되는 2,2'-[6-(4-메톡시-페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-디일]비스[5-(2-에틸헥실)옥시]페놀; Sigma 3V 에 의해 Uvasorb K 2A 로서 시판되는 N2,N4-bis[4-[5-(1,1-디메틸프로필)-2-벤족사졸yl]페닐]-N6-(2-에틸헥실)-1,3,5-트리아진-2,4,6-트리아민.

[0082] 안트라닐린 유도체: 예를 들어 명칭 "Neo Heliopan MA" 하에 Symrise 에 의해 시판되는 멘틸 안트라닐레이트.

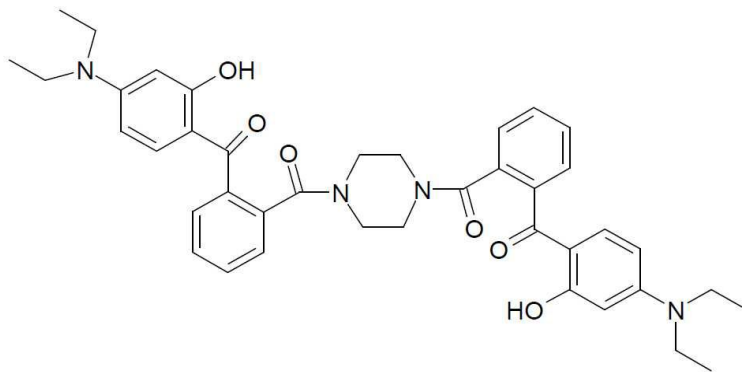
[0083] 이미다졸 유도체: 에틸헥실디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸린 프로피오네이트.

[0084] 벤잘말로네이트 유도체: 예를 들어 명칭 "Parsol SLX" 하에 Hoffmann LaRoche 에 의해 시판되는, 관능성 벤잘말로네이트기 예를 들어 Polysilicone-15 를 함유하는 폴리오르가노실옥산.

[0085] 4,4-디아릴부탄디엔 유도체: 1,1-디카르복시(2,2'-디메틸프로필)-4,4-디페닐부탄디엔.

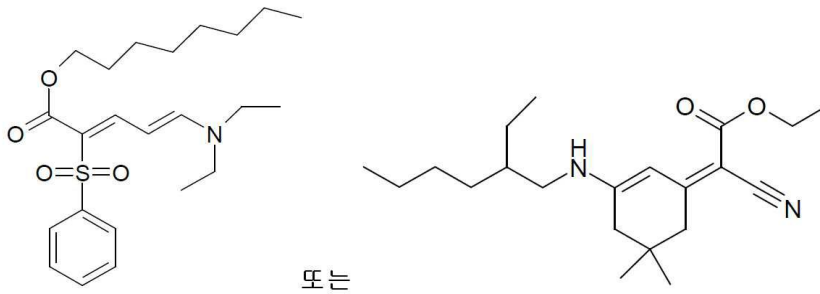
[0086] 벤족사졸 유도체: 예를 들어 명칭 Uvasorb K2A 하에 Sigma 3V 에 의해 시판되는 2,4-비스[5-(1-디메틸프로필)벤족사졸-2-일(4-페닐) 이미노]-6-(2-에틸헥실)이미노-1,3,5-트리아진 및 이를 포함하는 혼합물.

[0087] 피페라진 유도체, 예를 들어 하기 화합물



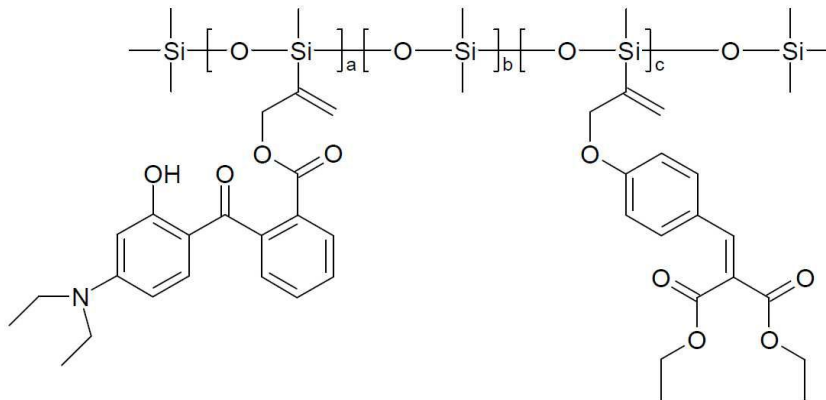
[0088]

[0089] 또는 하기 구조의 UV 필터



[0090]

[0091] 또한 하기 화학식 (이에서 예를 들어 a = 1,2; b = 58 및 c = 2,8 임) 에 따른 무작위 분포를 갖는 폴리실옥산 공중합체에 기초한 UV 필터를 사용하는 것이 가능하다:



[0092]

[0093] 적합한 유기 UV-차단 물질은 바람직하게는 하기 목록으로부터 선택될 수 있다: 에틸헥실 살리실레이트, 페닐벤질이미다졸술포산, 벤조페논-3, 벤조페논-4, 벤조페논-5, n-헥실 2-(4-디에틸-아미노-2-히드록시벤조일)-벤조에이트, 4-메틸벤질리덴캄포, 테레프탈릴리덴디캄포술포산, 디소듐 페닐디벤지미다졸테트라술포네이트, 메틸렌비스(벤조트리아졸릴)테트라메틸부틸페놀, 에틸헥실트리아졸, 디에틸헥실부타미도트리아존, 드로메트리졸 트리실옥산, 폴리글루코-15, 1,1-디카르복시(2,2'-디메틸프로필)-4,4-디페닐부타디엔, 2,4-비스[5-1 (디메틸프로필)-벤조사졸-2-일(4-페닐) 이미노]-6-(2-에틸-헥실)-이미노-1,3,5-트리아진 및 이의 혼합물.

[0094] 이러한 유기 UV 필터는 일반적으로 제형에 0.01 내지 20 중량%, 바람직하게는 1 내지 20 중량% 로 포함된다.

[0095] 화학식 (I) 의 화합물 및 상기 기재된 바와 같은 임의의 유기 UV 필터 이외, 제제는 추가의 무기 UV 필터, 소위 특히 미립자 UV 필터를 포함할 수 있다. 미립자 UV 필터와의 이러한 조합은 분말 및 또한 하기 유형의 분산액 또는 페이스트 모두와 가능하다. 이산화티탄의 균으로부터 것, 예를 들어 코팅된 이산화티탄 (예를 들어 Eusolex[®] T-2000, Eusolex[®] T-AQUA, Eusolex[®] T-AVO, Eusolex[®] T-OLEO), 산화아연 (예를 들어 Sachtotec[®]), 산화철 또는 또한 산화세륨 및/또는 산화지르코늄이 바람직하다. 또한, 색소성 이산화티탄 또는 산화아연과의 조합이 가능하고, 이에서 이러한 색소의 입자 크기는 200 nm 이상이고, 이는 예를 들어 Hombitan[®] FG 또는 Hombitan[®] FF-Pharma 이다.

[0096] 또한, 예를 들어 Cosmetics & Toiletries 1990, 105, 53 에 기재된 바와 같이 종래의 방법에 의해 후처리된 무기 UV 필터를 포함하는 제제가 바람직할 것이다. 하기 후처리 성분 중 하나 이상은 하기로부터 선택될 수 있다: 아미노산, 밀랍, 지방산, 지방산 알코올, 음이온성 계면활성제, 레시틴, 인지질, 나트륨, 칼륨, 아연, 지방산의 철 또는 알루미늄염, 폴리에틸렌, 글루코, 단백질 (특히 콜라겐 또는 엘라스틴), 알칸올아민, 이산화규소, 산화알루미늄, 추가의 금속 산화물, 포스페이트, 예컨대 나트륨 헥사메타포스페이트, 또는 글리세린.

[0097] 바람직하게 이용되는 미립자 UV 필터는 하기와 같다:

[0098] - 예를 들어 비처리된 이산화티탄, 예를 들어 제품 Microtitanium Dioxide MT 500 B (Tayca 사제); titanium dioxide P25 (Degussa 사제);

[0099] - 후처리된 미세화된 이산화티탄 (산화알루미늄 및 이산화규소 후처리됨), 예를 들어 제품 "Microtitanium

Dioxide MT 100 SA (Tayca 사제), 또는 제품 "Tioveil Fin" (Uniqema 사제);

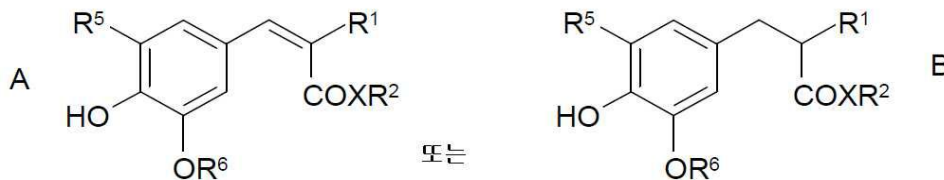
- [0100] - 후처리된 미세화된 이산화티탄 (산화 알루미늄 및/또는 알루미늄 스테아레이트/라우레이트 후처리됨), 예를 들어 Microtitanium Dioxide MT 100 T (Tayca 사제); Eusolex T-2000 (Merck 사제);
- [0101] - 후처리된 미세화된 이산화티탄 (산화철 및/또는 철 스테아레이트 후처리됨), 예를 들어 제품 "Microtitanium Dioxide MT 100 F" (Tayca 사제);
- [0102] - 후처리된 미세화된 이산화티탄 (이산화규소, 산화알루미늄 및 규소 후처리됨), 예를 들어 제품 "Microtitanium Dioxide MT 100 SAS" (Tayca 사제);
- [0103] - 후처리된 미세화된 이산화티탄 (나트륨 헥사메타포스페이트를 가짐), 예를 들어 제품 "Microtitanium Dioxide MT 150 W" (Tayca 사제).
- [0104] 조합을 위해 이용되는 처리된 미세화된 이산화티탄은 하기와 후처리될 수 있다:
- [0105] - 옥틸트리메톡시실란, 예를 들어 제품 Tego Sun T 805 (Degussa 사제);
- [0106] - 이산화규소; 예를 들어 제품 Parsol T-X (DSM 사제);
- [0107] - 산화 알루미늄 및 스테아르산; 예를 들어 제품 UV-Titan M160 (Sachtleben 사제);
- [0108] - 알루미늄 및 글리세린, 예를 들어 제품 UV-Titan (Sachtleben 사제);
- [0109] - 알루미늄 및 실리콘 오일, 예를 들어 제품 UV-Titan M262 (Sachtleben 사제);
- [0110] - 나트륨 헥사메타포스페이트 및 폴리비닐피롤리돈,
- [0111] - 폴리디메틸실옥산, 예를 들어 제품 70250 Cardre UF TiO2SI3" (Cardre 사제);
- [0112] - 폴리디메틸히드로제노실옥산, 예를 들어 제품 Microtitanium Dioxide USP Grade Hydrophobic" (Color Techniques 사제).
- [0113] 하기 제품과의 조합이 또한 유리할 수 있다:
- [0114] - 비처리된 산화 아연, 예를 들어 제품 Z-Cote (BASF (Sunsmart) 사제), Nanox (Elementis 사제);
- [0115] - 후처리된 산화아연, 예를 들어 하기 제품:
- [0116] • "Zinc Oxide CS-5" (Toshibi 사제) (폴리메틸히드로제노실옥산으로 후처리된 ZnO);
- [0117] • Nanogard Zinc Oxide FN (Nanophase Technologies 사제);
- [0118] • "SPD-Z1" (Shin-Etsu 사제) (시클로메틸실옥산에 분산된 규소 그래프팅된 아크릴 중합체로 후처리된 ZnO);
- [0119] • "Escalol Z100" (ISP 사제) (에틸-헥실 메톡시신나메이트/PVP-헥산-데센/공중합체 혼합물);
- [0120] • "Fuji ZNO-SMS-10" (Fuji Pigment 사제) (이산화규소 및 폴리메틸실레스퀴옥산으로 후처리된 ZnO);
- [0121] • 비처리된 산화 세륨 미세색소, 예를 들어 명칭 "Colloidal Cerium Oxide" (Rhone Poulenc 사제);
- [0122] • 비처리된 및/또는 후처리된 산화철 (Arnaud 사제의 명칭 Nanogar 을 가짐).
- [0123] 예로서, 다양한 금속 산화물, 예를 들어 후처리되거나 되지 않은 이산화티탄 및 산화 세륨, 예를 들어 제품 Sunveil A (Ikeda 사제) 의 혼합물을 이용하는 것이 가능하다. 추가적으로, 산화 알루미늄-, 이산화규소- 및 규소-후처리된 이산화티탄/산화아연 혼합물, 예를 들어 제품 UV-Titan M261 (Sachtleben 사제) 이 이용될 수 있다.
- [0124] 무기 UV 필터는 일반적으로 제제에 0.1 내지 25 중량%, 바람직하게는 2 내지 10 중량% 의 양으로 혼입된다.
- [0125] UV 방사선의 해로운 효과에 대해 UV 필터 작용, 보호 작용을 갖는 하나 이상의 상기 화합물을 조합하여 최적화 될 수 있다.
- [0126] 상기 모든 UV 필터는 또한 캡슐화된 형태로 사용될 수 있다. 특히, 캡슐화된 형태로 유기 UV 필터를 사용하

는 것이 유리하다. 본 발명에 따라 사용되는 제제 중 캡슐은 바람직하게는 캡슐화된 UV 필터가 제제 중에 상기 지시된 중량%로 존재함을 보장하는 양으로 존재한다.

[0127] 본 발명의 추가의 바람직한 구현에는 화학식 (I) 의 화합물과, 피부의 수분 함량을 유지 및/또는 증진시키기 위해 제공된 적어도 하나의 물질과의 조합에 관한 것이다. 이들 물질은 또한, 제한되는 것으로 간주되지 않고, 그 중에서도 소위 천연 보습 인자, 예를 들면, 2-옥소피롤리딘 5-카르복실산에 속하는 물질일 수 있다.

[0128] 본 발명의 추가의 바람직한 구현에서, 제제는 하나 이상의 항산화제 및/또는 하나 이상의 비타민을 포함한다. 항산화제의 용도는 산화 스트레스 또는 자유 라디칼의 효과에 대한 보호 작용이 일반적으로 달성되도록 하며, 당해분야의 숙련가는 적당하게 빠르게 작용하거나 시간이 지연되도록 작용하는 항산화제를 선택하는데 절대적으로 어려움이 없음을 나타낸다. 항산화제로서 사용될 수 있는 전문 문헌으로부터 공지된, 다수의 입증된 물질, 예를 들면, 아미노산 (예를 들면 글리신, 히스티딘, 티로신, 트립토판) 및 그의 유도체, 이미다졸, (예를 들면 우로칸산) 및 그의 유도체, 펩타이드, 예를 들면, D,L-카르노신, D-카르노신, L-카르노신 및 그의 유도체 (예를 들면 안세린), 카로티노이드, 카로틴 (예를 들면, α-카로틴, β-카로틴, 리코펜) 및 그의 유도체, 클로로겐산 및 그의 유도체, 리포산 및 그의 유도체 (예를 들면, 디하이드로리포산), 오로티오글루코오스, 프로필티오우라실 및 다른 티올 (예를 들면, 티오레독신, 글루타티온, 시스테인, 시스틴, 시스타민 및 글라이코실, N-아세틸, 메틸, 에틸, 프로필, 아밀, 부틸 및 라우릴, 팔미토일, 올레일, γ-리놀레일, 콜레스테릴 및 그의 글리세릴 에스테르) 및 그의 염, 디라우릴 티오디프로피오네이트, 디스테아릴 티오디프로피오네이트, 티오디프로피온산 및 그의 유도체 (예를 들면, 에스테르, 에테르, 펩타이드, 지질, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드 및 염), 및 술폭시민 화합물 (예를 들면, 부티오닌 술폭시민, 호모시스타 술폭시민, 부티오닌 술폰, 펜타-, 헥사- 및 헵타티오닌 술폭시민) (상기 물질들은 매우 낮은 허용 용량 (예를 들면, pmol 내지 μmol/kg)으로 사용됨), 및 또한 (금속) 킬레이트제, (예를 들면, α-히드록시지방산, 팔미트산, 피트산, 락토페린), α-히드록시산 (예를 들면, 시트르산, 락트산, 말산), 휴민산, 담즙산, 담즙 추출물, 빌리루빈, 빌리베르딘, EDTA, EGTA, 펜타나트륨 에틸렌디아민 테트라메틸렌 포스포네이트 및 그의 유도체, 불포화된 지방산 및 그의 유도체, 비타민 C 및 유도체 (예를 들면, 아스코르빌 팔미테이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 아세테이트), 토코페롤 및 유도체 (예를 들면, 비타민 E 아세테이트), 비타민 A 및 유도체 (예를 들면, 비타민 A 팔미테이트) 및 벤조인 수지의 코니페릴 벤조에이트, 루틴산 및 그의 유도체, α-글라이코실루틴, 페룰산, 푸르푸릴리덴글루시톨, 카르노신, 부틸히드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔, 노르디하이드로구아아리아레트산, 트리히드록시부티로페논, 퀘르세틴, 요산 및 그의 유도체, 만노스 및 그의 유도체, 아연 및 그의 유도체 (예를 들면, ZnO, ZnSO₄), 셀레늄 및 그의 유도체 (예를 들면, 셀레노메티오닌), 스틸벤 및 그의 유도체 (예를 들면, 스틸벤 옥사이드, 트랜스-스틸벤 옥사이드)이 존재한다. 추가의 적당한 항산화제는 또한 WO 2006/111233 및 WO 2006/111234에 기술되어 있다.

[0129] 적당한 항산화제는 또한 일반식 A 또는 B의 화합물이다:



[0130]

[0131] [식 중,

[0132] R¹ 은 -C(O)CH₃, -CO₂R³, -C(O)NH₂ 및 -C(O)N(R⁴)₂ 를 나타내고,

[0133] X 는 O 또는 NH 를 나타내고,

[0134] R² 는 1 내지 30 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0135] R³ 은 1 내지 20 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0136] R⁴ 는 각 경우에, 서로 독립적으로, H, 또는 1 내지 8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

[0137] R⁵ 는 H, 또는 1 내지 8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 또는 1 내지 8 개의 C 원자를 갖는 선형 또

는 분지형 알콕시를 나타내고,

- [0138] R⁶ 은 1 내지 8 개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬을 나타낸다.
- [0139] 선호되는 것은 2-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)말론산 및/또는 2-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-말론산의 유도체, 특히 바람직하게는 비스(2-에틸헥실) 2-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)말로네이트 (예를 들면, Oxyhex[®] ST 액체) 및/또는 비스(2-에틸헥실) 2-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)말로네이트 (예를 들면, RonaCare[®] AP)이다.
- [0140] 항산화제들의 혼합물은 마찬가지로 본 발명에 따르는 제제에서의 사용에 적당하다. 공지되고 시판중인 혼합물은, 예를 들면, 활성 성분으로서 레시틴, L-(+)-아스코르빌 팔미테이트 및 시트르산, 천연 토코페롤, L-(+)-아스코르빌 팔미테이트, L-(+)-아스코르브산 및 시트르산 (예를 들면, Oxyhex[®] K 액체), 천연 공급원으로부터의 토코페롤 추출물, L-(+)-아스코르빌 팔미테이트, L-(+)-아스코르브산 및 시트르산 (예를 들면, Oxyhex[®] L 액체), DL- α -토코페롤, L-(+)-아스코르빌 팔미테이트, 시트르산 및 레시틴 (예를 들면, Oxyhex[®] LM) 또는 부틸히드록시톨루엔 (BHT), L-(+)-아스코르빌 팔미테이트 및 시트르산 (예를 들면, Oxyhex[®] 2004)을 포함하는 혼합물이다.
- [0141] 이러한 유형의 항산화제는 통상 화학식 (I) 의 화합물 또는 그의 일부-식을 포함하는 조성물에서 중량%로 1000:1 내지 1:1000 범위의 비로, 바람직하게는 100:1 내지 1:100의 비로 사용된다.
- [0142] 항산화 작용을 갖는 페놀 중에서, 이의 일부가 천연적으로 생성되는 폴리페놀이 약학적, 미용 또는 영양 분야에서 적용하기에 특히 흥미롭다. 예를 들면, 주로 식물 염료로서 알려진 플라보노이드 또는 비오플라보노이드가 빈번하게 항산화제 잠재력을 갖는다. Lemanska 등(Lemanska 등, Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108)은 모노- 및 디히드록시플라본의 치환 패턴의 효과에 관한 것이다. 3',4'- 또는 6,7- 또는 7,8-위치에서 케토 관능기 또는 OH 기에 인접한 OH 기를 함유하는 디히드록시플라본은 항산화 특성을 갖는 반면, 다른 모노- 및 디히드록시플라본은 일부 경우에 항산화 특성을 갖지 않음을 관찰하였다.
- [0143] 퀘르세틴 (시아니다놀, 시아니데놀론 1522, 멜레틴, 소포레틴, 에리신, 3,3',4',5,7-펜타히드록시플라본) 은 특히 효과적인 항산화제로서 빈번하게 언급되었다 (예를 들면 Rice-Evans 등, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). Lemanska 등 (Lemanska 등, Free Radical Biology & Medicine 2001, 31(7), 869-881)은 히드록시플라본의 항산화 작용의 pH 의존성을 연구하였다. 퀘르세틴은 전체 pH 범위에 걸쳐 연구된 구조들 중에서 최고 활성을 나타낸다.
- [0144] 본 발명에 따르는 제제는 추가 성분으로서 비타민을 포함할 수 있다. 비타민 A, 비타민 A 프로피오네이트, 비타민 A 팔미테이트, 비타민 A 아세테이트, 레티놀, 비타민 B, 티아민 클로라이드 하이드로클로라이드 (비타민 B₁), 리보플라빈 (비타민 B₂), 니코틴아마이드, 비타민 C (아스코르브산), 비타민 D, 에르고칼시페롤 (비타민 D₂), 비타민 E, DL- α -토코페롤, 토코페롤 E 아세테이트, 토코페롤 하이드로젠석시네이트, 비타민 K1, 에스쿨린 (비타민 P 활성 화합물), 티아민 (비타민 B₁), 니코틴산 (니아신), 피리독신, 피리독살, 피리독사민, (비타민 B₆), 판토텐산, 바이오틴, 엽산 및 코발라민 (비타민 B₁₂)으로부터 선택된 비타민 및 비타민 유도체, 특히 바람직하게는 비타민 A 팔미테이트, 비타민 C 및 그의 유도체, DL- α -토코페롤, 토코페롤 E 아세테이트, 니코틴산, 판토텐산 및 바이오틴이 본 발명에 따르는 제제에 존재한다. 미용적 적용의 경우에, 비타민은 통상 총 중량을 기준으로 하여, 0.01 내지 5 중량% 범위에서 제제에 첨가된다. 영양-생리적 적용은 권장되는 비타민 요건에 따라 맞춘다.
- [0145] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따르는 제제는 또한 하나 이상의 추가의 피부-미백 활성 화합물 (또는 유사하게 탈색소 활성 화합물) 또는 피부-미백 활성을 갖는 추출물을 포함한다. 피부-미백 활성 화합물은 원칙적으로 당해분야의 숙련자에게 공지된 모든 활성 화합물일 수 있다. 상업적으로 이용가능한 멜라닌형성 억제제, 예를 들면, 아스코르브산 및 그의 유도체, 알로에신, 니아신아마이드, 엠블리카, 엘라그산, 감초 추출물, 멀베리 추출물, 코지산, 감초 추출물, 루시놀, 하이드로퀴논, 아젤라산, 알부틴, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트 등이 조합에 적당하다. 피부-미백 활성을 갖는 화합물의 바람직한 예로는 하이드로퀴논, 니아신아마이드, 아스코르브산 및 그의 생리적으로 허용가능한 염, 코지산, 알부틴, 알로에신, 아젤라산, 엘라그산 또는 루시놀이다. 피부-미백 활성을 갖는 추출물의 바람직한 예로는 감초 추출물, 멀베리 추출물 또는

엠블리카이다.

- [0146] 본 발명에 따르는 제제는 항노화 활성 화합물, 항셀룰라이트 활성 화합물 또는 종래의 피부-보호 또는 피부-케어 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 피부-보호 또는 피부-케어 활성 화합물은 원칙적으로 당해분야의 숙련자에게 공지된 모든 활성 화합물일 수 있다. 특히 바람직한 항-노화 활성 화합물은 피리미딘카르복실산, 아릴 옥심, 비오플라보노이드, 비오플라보노이드-함유 추출물, 크로몬 또는 레티노이드이다.
- [0147] 특히 피부-케어 제제를 위해 적당한 항-노화 활성 화합물은 바람직하게는 또한 소위 상용성 용질이다. 이들은 식물 또는 미생물의 삼투압조절에 수반되는 물질이며, 이들 유기체로부터 분리될 수 있다. 본원에서 일반 용어 상용성 용질은 또한 독일 특허 출원 DE-A-10133202 에 기술된 삼투조절물질을 포함한다. 적당한 삼투조절물질은, 예를 들면, 예를 들면, 폴리올, 메틸아민 화합물 및 아미노산 및 각각의 이들의 전구체이다. 독일 특허 출원 DE-A-10133202 의 의미에서 삼투조절물질은 폴리올, 예를 들면, 미오-이노시톨, 만니톨 또는 소르비톨, 및/또는 다음에 언급된 하나 이상의 삼투적 활성 물질: 타우린, 콜린, 베타인, 포스포릴콜린, 글리세로포스포릴콜린, 글루타민, 글리신, α-알라닌, 글루타메이트, 아스파르테이트, 프롤린, 및 타우린의 군으로부터의 물질을 의미한다. 이들 물질의 전구체는, 예를 들면, 글루코오스, 글루코오스 폴리머, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 무기 포스페이트, 단백질, 펩타이드 및 폴리아미노산이다. 전구체는, 예를 들면, 대사 단계들에 의해 삼투조절물질로 전환되는 화합물이다.
- [0148] 바람직하게는 본 발명에 따라서 사용되는 상용성 용질은 피리미딘-카르복실산 (예컨대 엑토인 및 히드록시엑토인), 프롤린, 베타인, 글루타민, 사이클릭 디포스포글리세레이트, N-아세틸오르니틴, 트리메틸아민 N-옥사이드, 디-미오-이노시톨 포스페이트 (DIP), 사이클릭 2,3-디포스포글리세레이트 (cDPG), 1,1-디글리세롤 포스페이트 (DGP), β-만노실 글리세레이트 (피로인), β-만노실 글리세르아마이드 (피로인-A) 또는/및 디만노실 디이노시톨 포스페이트 (DMIP) 또는 이들 화합물의 광학 이성질체, 유도체, 예를 들면 산, 염 또는 에스테르, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질이다.
- [0149] 피리미딘카르복실산들 중에서, 엑토인 ((S)-1,4,5,6-테트라하이드로-2-메틸-4-피리미딘카르복실산) 및 히드록시엑토인 ((S,S)-1,4,5,6-테트라하이드로-5-히드록시-2-메틸-4-피리미딘-카르복실산) 및 그의 유도체가 본원에서 특히 언급될 것이다.
- [0150] 또한, 사용될 수 있는 항-노화 활성 화합물은 Merck로부터의 제품, 예를 들면, RonaCare® 루레민, Ronacare® 이소퀘르세틴, Ronacare® 티리로지드 또는 Ronacare® 사이클로헵타이드 5 하에 시판중인 5,7-디히드록시-2-메틸크로몬이다.
- [0151] 공지된 항-노화 물질은 또한, 예를 들면, EP 1508327에 기술된 바와 같은 크로몬, 또는 레티노이드, 예를 들면 레티놀 (비타민 A), 레티노산, 레티알데하이드, 또는 비타민 A 의 합성적으로 변형된 화합물이다. 기술된 크로몬 및 레티노이드는 동시에 또한 효과적인 항셀룰라이트 활성 화합물이다. 마찬가지로 공지된 항셀룰라이트 활성 화합물은 카페인이다.
- [0152] 본 발명은 마찬가지로 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물 및 하나 이상의 셀프-태닝제 (self-tanning agent)를 포함하는 제제에 관한 것이다. 이러한 유형의 제제는 대비-감소 효과를 가지며, 균일한 피부 색조가 달성되는 것이 가능하다. 본 발명은 마찬가지로 대비 감소 및 균일한 피부 색조를 달성하기 위한, 하나 이상의 셀프-태닝제와 조합된, 기술된 바와 같은 화학식 (I) 의 화합물의 용도에 관한 것이다. 따라서, 콘트라스트-감소제는 더 강하게 착색된 피부 영역과 덜 강하게 착색된 피부 영역 사이의 콘트라스트를 감소시킴으로써 균일하지 않은 피부 착색을 감소시키는 물질이다. 이러한 유형의 균일하지 않은 피부 착색은 본원에서 균일하지 않은 색소침착 및/또는 각질 피부의 상이한 분포를 통해 일어날 수 있다. 균일하지 않은 색소침착은 모집단에서 결코 이례적이지 않으며, 피부에서 멜라닌세포에 의한 상이한 수준의 멜라닌 생산 또는 멜라닌세포의 불규칙한 분포에 기초한다. 멜라닌형성-억제 물질과 함께 마이야르 반응 또는 마이클 부가 반응을 기초로 하는 태닝 혼합물의 조합은 이미 과다착색된 피부 영역에서 그의 높은 멜로닌 농도를 손실시키는 효과를 가지며, 착색제에 의해 피부 표면에 생성된 피부 색은 넓은 영역에 걸쳐 정착되었다.
- [0153] 대비 감소는 특히, 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물을, 셀프-태닝제, 바람직하게는 디히드록시아세톤 (DHA)와 이로부터의 유도체, DHA rapid, DHA plus 또는 에리트룰로스를 포함하는 셀프-태닝제, 또는 셀프-태닝제들의 혼합물, 바람직하게는 DHA, DHA rapid, DHA plus 및/또는 에리트룰로스를 포함하는 셀프-태닝제들의 혼합물과 부가적으로 조합한 제제에 의해 달성될 수 있다. 디히드록시아세톤-함유 혼합물 또는 제제 중에서 사용

될 수 있는 유리한 셀프-태너는, 그 중에서도, 다음과 같다: 글리세롤알데하이드, 히드록시메틸글라이옥살, γ -디알데하이드, 6-알도-D-푸룩토오스, 닐하이드린, 5-히드록시-1,4-나프토퀴논 (juglone) 또는 2-히드록시-1,4-나프토퀴논 (lawsone) 또는 상기 화합물들의 혼합물. 에리트룰로스는 특히 바람직하게는 디히드록시아세톤-함유 혼합물 중에서 사용된다.

[0154] 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물은 또한 적어도 디히드록시아세톤을 포함하는 셀프-태닝제들의 혼합물, 및 상기 언급된 군으로부터 선택된 추가의 자가-타너와 함께 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 예로써, 본 발명에 따라서 사용되는 혼합물은 상기에서 기재된 바와 같이 디히드록시아세톤 및 적어도 하나의 추가 셀프-태닝제로 이루어진다. 그 다음, 이 혼합물을, 하기에 기재된 바와 같이, 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물과 함께 본 발명에 따라서 조합할 수 있으며, 미용, 피부 또는 약학적 제제에 사용할 수 있다. 디히드록시아세톤 또는 이로부터 유도된 유도체가 매우 특히 바람직하게는 추가의 셀프-태닝제 없이 사용된다.

[0155] 본 발명에 따라, 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물 및 자가-타너를 포함하는, 기술된 제제에서, 착색된 색소가 추가로 또한 존재할 수 있으며, 여기서 상기 색소의 층 구조는 제한되지 않는다. 0.5 내지 5 중량%의 사용으로, 착색된 색소는 바람직하게는 피부-착색된 또는 갈색일 것이다. 상응하는 색소의 선택은 당해분야의 숙련자에게 익숙하다.

[0156] 기술된 조성물 또는 제제는 피부의 미백, 티로시나제의 억제 및/또는 모든 경우의 피부의 색소 장애, 특히 과다 색소침착, 주근깨, 검버섯, 선 스팟 및 환경적으로 유도된 피부 노화의 경우의 피부의 색소 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 조절에 사용하기에 특히 적당하다. 이들은 본원에 통상 사용되는 다양한 투여 형태로 본원에 존재한다.

[0157] 본 발명에 따르는 제제의 사용 형태가, 예를 들면, 하기에 언급될 수 있다: 특히 외부 적용을 위한, 용액, 서스펜션, 에멀전, PIT 에멀전, 페이스트, 연고, 젤, 크림, 로션, 분말, 비누, 표면활성제-함유 세척 제제, 오일, 에어로졸, 플라스터, 압박붕대, 붕대 및 스프레이. 추가의 적용 형태는, 예를 들면, 스틱, 샴푸 및 샤워 바스이다. 전형적 미용적 용도 형태는 추가로 또한 립스틱, 립-케어 스틱, 분말, 에멀전 및 왁스 메이크업, 및 햇빛 차단, 프리-선 (pre-sun) 및 애프터-선 (after-sun) 제제이다. 본 발명에 따르는 미용 및 피부 제제는 특히, 물-비함유 제제, 로션 또는 에멀전, 예컨대 크림 또는 밀크, 또는 미세에멀전 (각 경우에, 유중수 (W/O) 유형 또는 수중유 (O/W) 유형의 에멀전임), 다중 에멀전, 예를 들면, 수중유중수 (W/O/W) 유형 또는 그 반대 (O/W/O) 의 다중 에멀전, 젤 또는 용액 (특히 유성-알콜성, 유성-수성 또는 수성-알콜성 젤 또는 용액), 고체 스틱, 연고 또는 에어로졸일 수 있다. 적용을 위해, 본 발명에 따르는 미용 및 피부 제제는 화장품에 대해 통상적인 방식으로 피부에 적절한 양으로 적용된다.

[0158] 본 발명의 구현에는 크림 또는 밀크 형태의 에멀전이며, 예를 들면, 지방 알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 특히 지방산의 트리글리세라이드, 라놀린, 천연 및 합성 오일 또는 왁스 및 유화제를 물의 존재하에 포함한다. 추가로 특히 바람직한 구현에는 천연 또는 합성 오일 및 왁스를 기초로 하는 유성 로션, 라놀린, 지방산 에스테르, 특히 지방산의 트리글리세라이드, 또는 저급 알콜, 예컨대 에탄올을 기초로 하는 유성-알콜성 로션, 또는 글리세롤, 예컨대 프로필렌 글리콜, 및/또는 폴리올, 예컨대 글리세롤, 및 오일, 왁스 및 지방산 에스테르, 예컨대 지방산의 트리글리세라이드이다. 본 발명에 따르는 특히 바람직한 제제는 또한 하나 이상의 저급 알콜 또는 폴리올, 예컨대 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 글리세롤, 및 증점제, 예컨대 규조토를 포함하는 알콜성 겔의 형태일 수 있다. 유성-알콜성 겔은 추가로 천연 또는 합성 오일 또는 왁스를 포함한다. 고체 스틱은 바람직하게는 천연 또는 합성 왁스 및 오일, 지방 알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 라놀린 및 다른 지방 물질로 이루어진다. 제제가 에어로졸로서 제형화되는 경우, 통상적 추진제, 예컨대 알칸, 공기, 질소, 디나이트로 전 모놀사드, 특히 바람직하게는 알칸 또는 공기가 바람직하게 사용된다.

[0159] 기술된 바와 같이 하나 이상의 화학식 (I) 의 화합물은 통상적인 방식으로 미용 또는 피부 제제 내로 혼입될 수 있다.

[0160] 제제는 상기 필요한 또는 임의의 구성요소 또는 성분을 포함하거나, 본질적으로 이루어질 수 있다. 제제에 사용될 수 있는 모든 화합물 또는 성분은 공지되고 상업적으로 이용가능하거나, 또는 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 임의의 원하는 종래의 매제, 보조제 및, 원한다면, 추가의 활성 화합물이 상기 제제에 첨가될 수 있다. 바람직한 보조제는 보존제, 안정제, 가용화제, 착색제, 즉 안료, 염료, 유화제 또는 향 증진제의 군으로부터 유래한다.

[0161] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 국소 적용에 적당한 종래의 매제, 예를 들면, 동물 및 식물 지방, 왁스, 파라핀,

전분, 트라가칸쓰, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 및 티타늄 디옥사이드, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0162] 분말 및 스프레이는 종래의 매제, 예를 들면, 락토오스, 탈크, 실리카, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 스프레이는 추가로 종래의으로 쉽게 휘발성, 액화된 추진제, 예를 들면, 클로로플루오로-탄소, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르를 포함할 수 있다.

압축된 공기는 또한 유리하게 사용될 수 있다. 공기는 또한 디바이스, 예를 들면, 펌프 스프레이에서 계량된 것보다 낮은 압력으로 사용될 수 있다. 용액 및 에멀전은 종래의 매제, 예컨대 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸 글리콜, 오일, 특히 목화씨 오일, 땅콩 오일, 맥아 오일, 올리브 오일, 캐스터 오일 및 참깨 오일, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0163] 바람직한 가용화제는 일반적으로 2-이소프로필-5-메틸사이클로헥산-카보닐-D-알라닌 메틸 에스테르이다.

[0164] 서스펜션은 종래의 매제, 예컨대 액체 회석제, 예를 들면, 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 서스펜션 매질, 예를 들면, 에톡실레이트화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸쓰, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 비누는 종래의 매제, 예컨대 알칼리 지방산의 금속염, 지방산 모노에스테르의 염, 지방산 단백질 가수분해물, 이소티오네이트, 라놀린, 지방 알콜, 식물성 오일, 식물 추출물, 글리세롤, 당, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 표면활성제-함유 세척 생성물은 종래의 매제, 예컨대 지방 알콜 설페이트의 염, 지방 알콜 에테르 설페이트, 설포석신산 모노에스테르, 지방산 단백질 가수분해물, 이소티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸 타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방 알콜, 지방산 글리세라이드, 지방산 디에탄올아마이드, 식물 및 합성 오일, 라놀린 유도체, 에톡실레이트화 글리세롤 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 얼굴 및 신체 오일은 종래의 매제, 예컨대 합성 오일, 예컨대 지방산 에스테르, 지방 알콜, 실리콘 오일, 천연 오일, 예컨대 식물성 오일 및 유성 식물 추출물, 파라핀 오일, 라놀린 오일, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0165] 본 발명에 따르는 바람직한 제제 형태는 특히 에멀전을 포함한다. O/W 에멀전이 특히 바람직하다. 에멀전, W/O 에멀전 및 O/W 에멀전은 종래의 방식으로 수득될 수 있다. 본 발명에 따르는 에멀전이 유리하며, 상기 에멀전은, 예를 들면, 이 유형의 제제에 통상적으로 사용되는 바와 같이, 상기 지방, 오일, 왁스 및 다른 지방 물질뿐만 아니라 물 또는 수성 상, 예를 들면, 용매 또는 친수성 표면활성제를 포함하는 물 또는 수성 상, 및 유화제를 포함한다.

[0166] 액체 상은 유리하게는 하기 물질 군으로부터 선택될 수 있다:

[0167] - 미네랄 오일, 광물성 왁스;

[0168] - 오일, 예를 들면, 카프르산 또는 카프릴산의 트리글리세라이드, 더욱이 천연 오일, 예를 들면, 캐스터 오일;

[0169] - 지방, 왁스 및 다른 천연 및 합성 지방 물질, 바람직하게는 낮은 탄소수를 갖는 알콜, 예를 들면 이소프로판올과 지방산의 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 글리세롤, 또는 낮은 탄소수를 갖는 알칸산 또는 지방산과 지방 알콜의 에스테르;

[0170] - 실리콘 오일, 예컨대 디메틸폴리실록산, 디에틸폴리실록산, 디페닐폴리실록산, 및 이들의 혼합된 형태.

[0171] 본 발명의 목적을 위해, 에멀전의 오일상, 올레오겔 또는 수분산물 또는 리포분산물 (lipodispersion) 은 유리하게는 3 내지 30 개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산과 3 내지 30개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알콜의 에스테르의 군, 방향족 카르복실산과 3 내지 30 개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알콜의 에스테르의 군으로부터 선택된다. 그 다음, 이러한 유형의 에스테르 오일은 유리하게는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 올레이트, n 부틸 스테아레이트, n-헥실 라우레이트, n-데실 올레이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소노닐 스테아레이트, 이소노닐 이소노노노에이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-에틸헥실 라우레이트, 2-헥살데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 팔미테이트, 올레일 올레이트, 올레일 에루케이트, 에루실 올레이트, 에루실 에루케이트 및 이러한 유형의 에스테르의 합성, 반합성 및 천연 혼합물, 예를 들면, 조조바 오일로부터 선택될 수 있다. 더욱

이, 오일상은 유리하게는 분지형 및 비분지형 탄화수소 및 탄화수소 왁스의 군, 실리콘 오일, 디알킬 에테르의 군, 포화된 또는 불포화된, 분지형 또는 비분지형 알콜의 군, 및 지방산 트리글리세라이드, 구체적으로는 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산의 트리글리세롤 에스테르로부터 선택될 수 있다. 지방산 트리글리세라이드는 유리하게는, 예를 들면, 합성, 반합성 및 천연 오일, 예를 들면 올리브 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 평지씨 오일, 아몬드 오일, 팜 오일, 코코넛 오일, 팜 핵유 등의 군으로부터 선택될 수 있다. 이 유형의 오일 및 왁스 성분의 임의의 원하는 혼합물은 또한 유리하게는 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 그것은 오일 상의 유일한 지질 성분으로서 왁스, 예를 들면, 세틸 팔미테이트를 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0172] 본 발명에 따르는 제제의 수성 상은 임의로 유리하게는 낮은 탄소수를 갖는 알콜, 디올 또는 폴리올, 및 이의 에테르, 바람직하게는 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노에틸 또는 모노부틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸, 모노에틸 또는 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 및 유사 생성물, 더욱이 낮은 탄소수를 갖는 알콜, 예를 들면, 에탄올, 이소프로판올, 1,2-프로판디올, 글리세롤, 및, 특히, 유리하게는 규소 디옥사이드, 알루미늄 실리케이트, 다당류 또는 그의 유도체, 예를 들면, 히알루론산, 크산탄 검, 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 군, 특히 유리하게는 폴리아크릴레이트의 군, 바람직하게는 소위 카포폴의 군, 예를 들면 카보폴 등급 980, 981, 1382, 2984, 5984 의 군으로부터의 폴리아크릴레이트로부터 선택될 수 있는 증점제를 각 경우에 별도로 또는 조합하여 포함한다. 특히, 상기 언급된 용매들의 혼합물이 사용된다. 알콜성 용매의 경우에, 물은 추가 구성요소일 수 있다.

[0173] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따르는 제제는 친수성 표면활성제를 포함한다. 친수성 표면활성제는 바람직하게는 알킬글루코사이드, 아실 락틸레이트, 베타인 및 코코넛 암포아세테이트로부터 선택된다.

[0174] 사용될 수 있는 유화제는, 예를 들면, 공지된 W/O 및 O/W 유화제이다. 추가로 종래의 공동-유화제를 본 발명에 따르는 바람직한 O/W 에멀전으로 사용하는 것이 유리하다.

[0175] 본 발명에 따라서 선택되는 공동-유화제는 유리하게는, 예를 들면, O/W 유화제가 포화된 라디칼 R 및 R'를 갖는 한, O/W 유화제, 주로 HLB 값이 11 내지 16, 매우 특히 유리하게는 HLB 값이 14.5 내지 15.5인 물질의 군으로부터의 O/W 유화제이다. 상기 O/W 유화제가 불포화된 R 및/또는 R'를 갖는 경우, 또는 이소알킬 유도체가 존재하는 경우, 그와 같은 유화제의 바람직한 HLB 값은 또는 더 낮거나 더 높을 수 있다.

[0176] 에톡실레이트화 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 세틸스테아릴 알콜 (세테아릴 알콜)의 군으로부터의 지방 알콜 에톡실레이트를 선택하는 것이 유리하다.

[0177] 더욱이, 하기 군으로부터의 지방산 에톡실레이트를 선택하는 것이 유리하다:

[0178] 폴리에틸렌 글리콜 (20) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (21) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (22) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (23) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (24) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (25) 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (12) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (13) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (14) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (15) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (16) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (17) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (18) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (19) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (21) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (22) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (23) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (24) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (25) 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (12) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (13) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (14) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (15) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (16) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (17) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (18) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (19) 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 올레이트.

[0179] 유리하게 사용될 수 있는 에톡실레이트화 알킬 에테르 카르복실산 또는 그의 염은 나트륨 라우레스-11 카르복실레이트이다. 유리하게 사용될 수 있는 알킬 에테르 설페이트는 나트륨 라우레스-1-4 설페이트이다. 유리하게 사용될 수 있는 에톡실레이트화 콜레스테롤 유도체는 폴리에틸렌 글리콜 (30) 콜레스테릴 에테르이다. 폴리에틸렌 글리콜 (25) 대두스테롤은 또한 성공적인 것으로 입증되었다. 유리하게 사용될 수 있는 에톡실레이트화 트리글리세라이드는 폴리에틸렌 글리콜 (60) 달맞이꽃 글라세라이드이다.

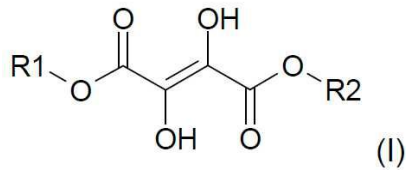
[0180] 더욱이, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 글리세릴 라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (21) 글리세릴 라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (22) 글리세릴 라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (23) 글리세릴 라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (6) 글리세릴 카프레이트/카프리네이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 글리세릴 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 글리세

릴 이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (18) 글리세릴 올레이트 (코코에이트)의 군으로부터의 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르를 선택하는 것이 유리하다.

- [0181] 마찬가지로, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 소르비탄 모노이소스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 (20) 소르비탄 모노팔미테이트 및 폴리에틸렌 글리콜 (20) 소르비탄 모노올레에이트로부터의 소르비탄 에스테르를 선택하는 것이 유리하다.
- [0182] 하기는, 임의 W/O 유화제이지만, 그럼에도 불구하고 본 발명에 따라 유리할 수 있는 W/O 유화제로서 사용될 수 있다: 8 내지 30 탄소 원자를 갖는 지방 알콜, 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산의 모노글리세롤 에스테르, 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산의 디글리세롤 에스테르, 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알콜의 모노글리세롤 에테르, 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알콜의 디글리세롤 에테르, 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산의 프로필렌 글리콜 에스테르, 및 8 내지 24, 특히 12 내지 18개의 C 원자의 사슬 길이를 갖는 포화된 및/또는 불포화된, 분지형 및/또는 비분지형 알칸카르복실산의 소르비탄 에스테르.
- [0183] 특히 유리한 W/O 유화제는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노이소스테아레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노올레에이트, 디글리세릴 모노스테아레이트, 디글리세릴 모노이소스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노이소스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노이소올레에이트, 수크로오스 디스테아레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 아라키딜 알콜, 베헤닐 알콜, 이소베헤닐 알콜, 셀라킬 알콜, 키밀 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 (2) 스테아릴 에테르 (스테아레스-2), 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노카프리네이트, 글리세릴 모노카프릴레이트 또는 PEG-30 디폴리히드록시스테아레이트이다.
- [0184] 제제는 이러한 유형의 제제에서 통상 사용되는 화장품 보조제, 예를 들면, 증점제, 연화제, 모이스처라이저, 표면-활성제, 유화제, 보존제, 거품억제제, 향료, 왁스, 라놀린, 추진제, 염료 및/또는 안료(조성물 자체 또는 피부를 착색함), 및 화장품에 통상 사용되는 다른 성분을 포함할 수 있다.
- [0185] 사용된 분산제 또는 가용화제는 오일, 왁스 또는 다른 지방 물질, 저급 모노알콜 또는 저급 폴리올 또는 그의 혼합물일 수 있다. 특히 바람직한 모노알콜 또는 폴리올은 에탄올, i-프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 소르비톨을 포함한다.
- [0186] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 제제의 제조를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비의 이들의 혼합물 포함) 을 국소 적용에 적당한 적어도 하나의 매제, 및 임의로 생리적으로 허용가능한 보조제 및/또는 충전제와 혼합함을 특징으로 한다.
- [0187] 제조 공정은 전형적으로 하기 단계를 포함한다: (a) 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물 및/또는 그의 생리적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물(모든 비의 이들의 혼합물 포함)을 적어도 하나의 추가 활성 화합물 및 국소 적용에 적당한 적어도 하나의 매제, 및 임의로 생리적으로 허용가능한 보조제 및/또는 충전제와 혼합하는 단계, 임의로 (b) 화학식 (I) 의 화합물의 분명한 제조-준비 단계. 본 발명에 따르는 제제는 당해 분야의 숙련가에게 익히 공지된 기술의 도움으로 제조될 수 있다. 혼합은, 상기에서 기재된 바와 같이, 매제 중의 적어도 하나의 화학식 (I) 의 화합물의 용해, 에멀전화 또는 분산을 초래할 수 있다. 화학식 (I) 의 화합물 및 제제와 관련된 본 발명의 선행 교시 및 그의 구현에는 유효하며, 적절한 경우, 제제의 제조에 제한 없이 적용될 수 있다.
- [0188] 바람직한 방법에서, 라디칼 R1 및 R2 가 동시에 H 를 나타내는 화학식 (I) 의 화합물은 제외된다.
- [0189] 말할 것도 없이, 분명한 제조-준비는 본 발명의 의미에서의 사용, 즉, 피부의 미백에 사용하기 위한, 티로시나제의 억제에 사용하기 위한, 피부의 색소 결함의 예방, 치료 및/또는 진행 조절에 사용하기 위한 및/또는 상이한 정도로 착색된 영역에 의해 유발되는 피부 색조에 있어서 콘트라스트 차이의 감소를 위한 본 발명의 의미에서의 사용으로 지시된다. 분명하거나 적절한 제조-준비는, 예를 들면, a) 물질 또는 재료의 특정 배열, 즉 이들이 본 특허에 따라서 사용하기 위한 적합성이 분명히 명백한 경우의 물질 또는 재료의 특정 배열; b) 스के

일에 대한 사용 설명서 (예를 들면, 팩 리플렛(pack leaflet))의 동봉; c) 제형화, 조립, 분배 및 즉시 사용가능한 패키징; d) 치료법 플랜, 용량 권고; e) 용도-특이적 상표명의 사용 (슐테/퀴넨(Schulte/Kuhnen), 독일 특허법, 제8판, § 14 난외의 주 101)으로 이루어질 수 있다.

[0190] 더욱이, 본 발명은 추가로 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.



[0191]
[0192] [식 중, R1 및 R2 는 서로 독립적으로 하기로부터 선택된다:

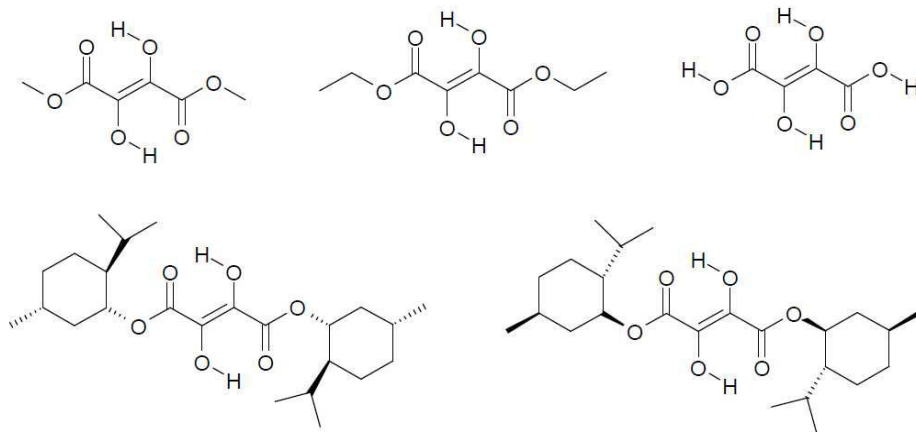
[0193] - H

[0194] - 1 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알케닐 또는 2 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알키닐 (이에서 하나 이상의 비인접 CH₂ 기는 -O- 로 대체될 수 있음),

[0195] - 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 (이에서 하나 이상의 CH₂ 기가 -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH=CH- 및/또는 -C≡C- 기로 대체될 수 있음),

[0196] - 5 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리계 (이는 -CH₃ 또는 -OCH₃ 로 치환될 수 있고, 하나 이상의 CH 기가 N 으로 대체될 수 있고/거나 하나 이상의 비인접 CH₂ 기가 O 로 대체될 수 있음)],

[0197] 하기 화학식의 화합물은 제외된다:



[0198]
[0199] 바람직한 구현에는 상기 기재된 바와 같이 정의된다.

[0200] 상기 기재된 바와 같이, 이러한 화합물의 제조는 당업자에게 익숙한 표준 에스테르화 방법에 의해 디히드록시푸마르산의 에스테르화에 의해 실시될 수 있다.

[0201] 따라서 본 발명은 또한 디히드록시푸마르산의 카르복실산 관능기가 화학식 R1-OH 및 R2-OH 의 화합물을 사용하여 에스테르화되는, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0202] 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 피부의 미백, 티로시나아제의 억제, 및/또는 피부의 색소 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 제어에서 사용하기에 특히 적합하다. 이러한 화합물은 특히 셀프-태닝 물질과 조합될 수 있고, 이는 보다 균일한 피부 색조가 달성되도록 케라틴-함유 매트릭스와 셀프-태닝 물질의 비효소적 태닝 반응에 의한 착색된 색소의 생성 원리에 기초한다. 부가적으로, 화학식 (I)의 화합물의 용도 및 이의 제조와 관련되는 본 발명 및 구현예의 상기 교시가 사용된다.

[0203] 본 발명의 다른 구현에는 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체

및/또는 용매화물 (이는 모든 비의 이의 혼합물 포함) 을 포함하는 약제에 관한 것이다.

- [0204] 라디칼 R1 및 R2 가 동시에 H 를 나타내는 화학식 (I) 의 화합물은 바람직하게는 제외된다.
- [0205] 또한 바람직한 구현에는 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0206] "의약품", "의약" 및 "약학적 조성물", "약학적 제형" 또는 "약학적 제제" 는 바람직하게는 피부의 색소 질환의 결과로서 환자 생물체의 전체 질병 또는 각 부분의 질병의 병원성 변형을 적어도 일시적으로 나타내는 환자의 예방, 요법, 진행 조절 또는 후치료에 이용될 수 있는 임의의 조성물이다.
- [0207] 본 발명에 따른 화합물의 방어적 또는 치료적 작용을 증가시키기 위해서, 약학적으로 허용되는 보조제가 첨가될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 본 발명에 따른 화합물을 사용한 효과를 촉진하고, 향상시키고 또는 변형시키는 임의의 물질이 "보조제" 이다. 공지된 보조제는 예를 들어 알루미늄 화합물, 알루미늄 하이드록사이드 또는 알루미늄 포스페이트, 사포닌, 예를 들어 QS 21, 무라밀 디펩타이드 또는 무라밀 트리펩타이드, 단백질, 예를 들어, 감마-인터페론 또는 TNF, MF 59, 포스페이트디빌-콜린, 스쿠알렌 또는 폴리올이다. 또한, 보조제 효과를 갖는 단백질이 인코딩된 DNA 가 구조체에 동시제 적용될 수 있다.
- [0208] 세포 또는 유기체로의 약학적 조성물의 주입은 티로시나아제가 본 발명에 따른 화합물과 접촉하여 반응을 유도하는 임의의 방식으로 본 발명에 따라 실시될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구로, 국소적으로, 경피로, 경점막으로, 요도로, 질내로, 직장으로, 폐로, 장으로, 및/또는 비경구적으로, 바람직하게는 국소적으로 또는 경피로 투여될 수 있다. 선택되는 투여의 유형은 증상, 투여되는 용량, 개별적인-특이적 파라미터 등에 좌우된다. 특히, 투여의 다양한 유형은 부작용을 줄이고 활성-화합물 용량을 감소시키는 부위 특이적 요법을 촉진한다.
- [0209] 약학적 조성물의 투여 형태는 적당한 용량으로 종래의 고체 또는 액체 매체 및/또는 희석제 및 통상적으로 이용되는 보조제를 사용하여 전체로서 공지된 방법으로 원하는 유형의 투여에 따라 제조된다. 따라서 당업자에게 공지된 약학적으로 허용가능한 부형제는 기본적으로 본 발명에 따른 약학적 조성물의 일부분을 형성할 수 있고, 이어서 단일 용량으로 제조하기 위해 활성 화합물과 조합되는 부형제 물질의 양은 치료될 개체 및 투여 형태에 따라 변화된다. 상기 약학적으로 허용되는 첨가제는 염, 완충액, 충전제, 안정제, 착화제, 항산화제, 용매, 바인더, 윤활제, 정제 코팅물, 향료, 염료, 보존제, 조절제 등을 포함한다. 이러한 유형의 부형제의 예는 물, 식물성 오일, 벤질 알코올, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 탄수화물, 예를 들면, 락토오스 또는 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 및 바셀린이다.
- [0210] 약학적 제형은 정제, 필름 정제, 당의정, 로렌지, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 시럽, 주스, 물약, 용액, 분산물, 서스펜션, 좌약, 에멀전, 임플란트, 크림, 젤, 연고, 페이스트, 로션, 혈청, 오일, 스프레이, 에어로졸, 접착제, 플라스터 또는 붕대의 형태일 수 있다. 제조되는 경구 투여 형태는 바람직하게는 정제, 필름 정제, 당의정, 로렌지, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 시럽, 주스, 물약, 용액, 분산물 또는 현탁액 (테포 형태 포함) 이다. 또한, 예를 들어, 좌약, 서스펜션, 에멀전, 임플란트 또는 용액과 같은 비경구 약제 형태는 바람직하게는 오일성 또는 수성 용액이 고려되어야 한다. 국소 적용을 위해, 의약 활성 조성물은 1 개 이상의 약학적으로 허용가능한 매체, 예를 들어, 미세결정성 셀룰로오스, 및 임의로 추가의 보조제, 예를 들어 모이스처라이저를 사용하는 종래의 방법으로 제형화되어 피부에 적용할 수 있는 고체 제형, 예를 들어 크림, 젤, 연고, 페이스트, 분말 또는 에멀전을 제공하거나 피부에 적용할 수 있는 액체 제형, 예를 들어 용액, 서스펜션, 로션, 세럼, 오일, 스프레이 또는 에어로졸을 제공한다. 약학적 조성물은 바람직하게는 국소 적용을 위한 형태이다. 약학적 조성물은 또한 예를 들어 동결건조된 고체 조성물의 형태 일 수 있고, 이는 이후 용해제 예를 들어 증류수의 첨가 의해 사용전에 제조될 수 있다. 당업자는 동결건조물의 제조에 기본 원리에 익숙하다.
- [0211] 제형에서의 활성 화합물의 농도는 0.01 내지 100 중량% 일 수 있다. 약학적 조성물이 약학적으로 허용되는 보조제와 함께 활성 화합물로서 유효량의 화합물을 포함하는 것이 필수적이다. 용어 "유효량" 또는 "유효 용량" 은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 세포, 조직, 기관 또는 포유류에서의 질환 또는 병리적 변화에의 예방적으로 또는 치료적으로 관련 효과를 가지는 약학적 활성 화합물의 양을 나타낸다. "예방 효과" 는 질환의 발생을 방지하고 또는 일반 생리적 기능에서의 증가를 포함한다. 예방은 특히 개체가 상기 언급된 질환, 예를 들어 가족력, 유전자 결함 또는 최근 발병된 질환의 개시에 대한 성향을 가지는 경우 유리하다. "치료 관련 효과" 는 하나 이상 또는 모든 질환 증상으로부터의 부분적 또는 전체적인 해방을 초래하거나 일반 상태로의 질환 또는 병리적 변화와 연관되거나 원인으로 관련된 하나 이상 또는 모든 생리적 또는 생화학적 파라미

터의 부분적 또는 완전한 회복을 초래한다. 진행 조절는 또한 예를 들어 질환의 증상을 완전하게 제거하기 위해 본 발명의 화합물을 일정 간격으로 투여되는 경우 일 유형의 치료적 처리로 선택된다. 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위한 각각의 용량 또는 용량 범위는 생물학적 또는 의학적 반응의 유도의 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성할 수 있을 정도로 충분히 크다. 일반적으로, 용량은 환자의 연령, 체격 및 성별에 따라 변화될 것이고, 질환의 중증도도 고려될 것이다. 투여의 특정 용량, 빈도 및 기간은 부가적으로 다수의 요인, 예를 들어 화합물의 표적화 및 결합 능력, 치료될 개체의 식성, 유형의 투여, 배출 속도 및 다른 의약품과의 조합에 좌우되는 것은 자명한 것이다. 개체는 일차 질환과 관련하여, 임의의 합병증의 발생과 관련하여 조정될 수 있다. 정확한 용량은 공지된 수단 및 방법을 사용하여 당업자에 의해 수립될 수 있다.

[0212] 본 발명의 일 구현예에서, 본 화합물은 투약량 단위 당 0.01 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 내지 100 mg의 용량으로 투여된다. 일일 투여는 특히 체중의 0.02 내지 100 mg/kg 이다.

[0213] 의학적 효과를 지지하기 위해서, 본 발명의 일 구현예에서 약학적 조성물은 또한 1 개 이상의 추가 활성 화합물을 포함할 수 있고, 이는 동시 또는 연속적 투여가 고려될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 효과는 예를 들어 원하는 바와 같이 이 의약품의 부작용 또는 부작용의 수를 용량의 감소로서 감소시키는 티로시나아제의 억제제를 통해 더 나은 작용을 하는 특정 피부 미백제로 구성된다.

[0214] 본 발명은 또한 유효량의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물, 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 호변체 및/또는 용매화물 (모든 비로의 이의 혼합물 포함)이 처리되는 대상체에 투여되는 색소 질환의 예방, 요법 및/또는 진행 조절을 위한 방법을 교시한다. 본 발명의 의미에서 바람직한 대상체는 인간 또는 동물, 특히 바람직하게는 인간이다. 약학적 조성물로서 또한 사용될 수 있는 본 발명의 상기 언급한 화합물을 다양한 용량으로 생물체, 특히 인간 환자에게 투여할 수 있는 것은 당업자에게 공지된 것이다. 투여의 유효량 및 유형은 일반 실험으로 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 앞선 교시 및 이의 구현에는 적절하게 나타나는 경우 유효하고 치료 방법에 제한 없이 적용될 수 있다.

[0215] 존재하는 본 발명의 일부로서, 화학식 (I)의 디히드록시푸마르산 유도체가 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 유도체는 높은 특이성 및 안정성 및 용이한 취급성으로 구분된다. 이들 특정 형태는 재생성 모드의 작용 및 해당하는 표적 구조체와의 신뢰성 있고 안전한 상호 작용을 위한 기초를 형성한다. 본 발명은 또한 티로시나아제의 시그널링 캐스케이드의 억제, 조절 및/또는 조절을 위한 화학식 (I)의 디히드록시푸마르산 유도체의 용도를 포함하고, 따라서 연구 및/또는 진단을 위한 신규한 도구를 제공한다.

[0216] 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 티로시나아제-촉진된 장애의 치료를 위한 이들 화합물의 용도는 인간 및 동물에서 증상의 직접적이고 즉각적인 경감을 달성하기 위한 가장 유망한 접근법이다. 이것은 특히 단일 요법 또는 다른 피부-미백 요법과 조합되는 색소 장애에 효과적인 치료를 위해 유리하다. 피부 색소침착의 제어는 마찬가지로 현대 화장품의 중심 주제이다. 매우 창백하거나 다소 황갈색 외관이 바람직한지 여부는 결정적으로 문화적 요인에 좌우된다. 피부 미백에 사용되는 제품은 예를 들어 아시아 문화 지역에서 특히 관심 받고 있고, 창백한 피부 색조는 높아진 사회적 위치 및 재정적 부와 연관된다.

[0217] 멜라닌의 합성을 통해 피부 색조를 조절하는 티로시나아제의 강하고 선택적인 억제 때문에, 화학식 (I)의 화합물은 상당히 낮은 농도로 본 발명에 따라 투여될 수 있고, 한편 이는 선행기술의 덜 효과적인 피부-미백 물질과 비교되는 유사하거나 심지어 우수한 생물학적 효능을 달성한다. 이는 유리하게는 피부-미백 활성 화합물로서의 이의 작용과 관련하여 높고 길게 유지되는 활성을 나타낸다. 본 발명에 따른 활성 화합물은 개선된 효능에 의해 뿐만 아니라 사용 안전성 및 우수한 제형 능력에 의해 구분된다. 따라서, 이는 제제에 혼입될 수 있고 제제에서의 증가된 안정성을 가진다.

[0218] 추가의 설명 없이, 당업자가 가장 넓은 범위에서의 상기 설명을 활용할 수 있는 것으로 가정될 것이다. 모든 이러한 추가의 구성요소 및 성분은 당업자에게 익숙하고 일반 실험에서 본 발명에 따른 교시를 위한 특정 구현예를 실시할 수 있다. 상세한 설명에서 인용된 모든 문헌은 본원에서 참조로서 본 발명의 개시 내용으로 완전하게 포함되는 것으로 의도된다.

[0219] 바람직한 구현예 및 실시예는 단지 임의의 방법으로 제한되지 않은 설명적인 개시물로서 여겨져야 한다. 결론적으로 본 발명은 본원에 기재된 특정 화합물, 약학적 조성물, 용도, 방법 및 공정으로 제한되지 않는 것은 자명한 것이고, 이러한 것은 변화될 수 있기 때문이다. 또한 본원에서 사용되는 전문 용어는 특별한 구현예의 설명의 목적으로 배타적으로 제공하고 본 발명의 보호 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 청구범위를 포함하는 상세한 설명에서 사용되는 바와 같이 단일, 예를 들어 단수의 단어 형태는 문맥이 특별히 다르게

나타내지 않는 한 복수의 동등물을 포함한다. 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 단일 화합물 또는 다수의 화합물을 포함하고, 이는 순차적으로 동일하거나 상이할 수 있고, 또는 "공정"에 대한 언급은 동등한 단계 및 당업자에게 공지된 공정을 포함한다.

[0220] 본 발명은 특정 구현예의 비제한적인 실시예를 참조하여 하기에서 보다 상세하게 설명된다. 실시예는 특히 보다 상세하게 예시되는 특징 조합을 제한하지 않는 것으로 해석되어야 하고, 그러나 대신 예시적인 특징은 본 발명의 목적이 달성되는 한 자유롭게 조합되거나 개별적으로 사용될 수 있다.

[0221] **실시예:**

[0222] 실시예 1: B16 V 마우스 흑색종 세포 시험

[0223] B16V 마우스 흑색종 세포 (제조사: DSMZ; 제품 번호: ACC370) 을 RPMI 매질 (Invitrogen, 제품 번호: 31870) 로 이동시켰고, 이에 10% 의 FBS (소혈청 세럼; Invitrogen, 제품 번호: 10499044), 2 mM L-글루타민 (Invitrogen, 제품 No: 25030) 및 1 mM 나트륨 피루베이트 (Invitrogen, 제품 번호: 11360) 을 부가적으로 첨가하고 37 °C 및 5% CO₂ 에서 72 시간 동안 배양하였다. 매질을 분리하고, 세포를 10 ml 의 DPBS (Dulbecco 의 포스페이트-완충 식염수; Invitrogen, 제품 번호: 14190) 로 일회 세척하고 매질은 후속하여 흡입에 의해 제거하였다. 1 ml 의 HyQtase 세포 박리 용액 (Hyclone, 제품 No.: SV30030.01) 을 세포에 첨가하였다. 병을 수시간 동안 회전시키고 HyQtase 세포 박리 용액을 이후에 흡입으로 제거하였다. 세포를 이후 인큐베이터에서 37 °C 및 5% CO₂ 에서 5분 동안 배양시켰다. 세포를 이후 변형된 RPMI 매질에서 취하였고 (상기 참조), 세포수를 측정하였다. 이를 위해 세포를 트리판 블루로 착색시키고 Neubauer 계수 챔버에서 수를 세었다. 세포를 후속하여 변형된 RPMI 매질 (상기 참조) 에 웰 (6-웰 투명 플레이트, TCT, PS (Nunc)) 당 80,000 의 제한된 세포수로 심었다.

[0224] 세포를 37 °C 및 5% CO₂ 에서 24 시간 동안 배양하였고, 매질을 이후 제거하였다. 1980 μl 의 시험되는 각각의 물질의 희석액을 후속하여 첨가하였다. 이러한 물질 희석액에 대해, 물질을 DMSO 에 용해시키고 후속하여 멸균 필터 (0.2 μm, Millipore, 제품 번호 SLLG013SL) 를 통해 여과하였다. 용액을 이후 물질 희석액의 최종 농도가 표 1 에 도시된 바와 같은 원하는 최종 농도를 되도록 변형된 RPMI 매질 (상기 참조, 그러나 이러한 경우 FBS 함량은 단지 5 %) 로 희석시켰다.

[0225] 20 μl 의 알파-MSH 용액 (알파-멜라닌세포-자극 호르몬, Sigma, 제품 번호: D2650) 을 이후 첨가하고, 웰에서의 알파-MSH 농도가 10⁻⁸ M 이 되게 하였다. 플레이트를 후속하여 37 °C 및 5% CO₂ 에서 24 시간 동안 배양시켰다. 이 부분에서 기재된 공정을 총 추가 2 회 반복하였다.

[0226] 최종 배양 기간 동안, 매질을 흡입으로 제거하고, 세포를 1000 μl 의 DPBS (Invitrogen, 제품 번호: 14190) 로 세척하였다. 매질을 다시 흡입으로 제거하였다. 250 μl 의 HyQtase 세포 박리 용액 (Hyclone, 제품 번호: SV30030.01) 을 세포에 첨가하였다. 6-웰 플레이트를 수시간 동안 회전시키고 HyQtase 세포 박리 용액을 후속하여 흡입으로 제거하였다. 세포를 이후 인큐베이터에서 37 °C 및 5% CO₂ 에서 5 분동안 배양하였다.

세포를 1.5 ml 의 DPBS (Invitrogen, 제품 번호: 14190) 에서 취하였고, 컵 (SARSTEDT, Ref. 72.692.005) 으로 이동시켰다. 세포수를 후속하여 결정하였다. 이를 위해 세포를 트리판 블루로 착색시키고 Neubauer 계수 챔버에서 수를 세었다. 세포를 3500 g 에서 1 분 동안 원심분리하였다. 수득된 펠렛을 사진촬영하였고, 상청액을 후속하여 흡입으로 제거하였다. 펠렛을 80 °C 에서 1 시간 동안 1 ml 의 1N NaOH 에 용해시키고 그 후 실온으로 냉각시켰다. 컵 당 4 회 200 μl (4차 측정) 를 96-웰 플레이트 (VWR, 제품 번호: 4100636981) 로 피펫으로 주입하고, 405 nm 의 파장에서 흡수가 측정되었다 (Safire, Tecan). 멜라닌의 함량은 이러한 방식으로 눈금선에 의해 측정하였다.

[0227] 표 1: 비교되는 다양한 활성 화합물의 피부-미백 효과

활성 화합물	농도	상대적 멜라닌 함량 (%)
DMSO	0.1%	100
아스코르브산	3 mM	77.4
코지산	1 mM	59
글리콜산	0.5 mM	67.3
락트산	11.1 mM	57.8
디히드록시푸마르산 디하이드레이트	0.5 mM	13.4

[0228]

[0229] 선행기술의 피부-미백 물질 아스코르브산 및 코지산과 비교하여 상당한 개선점이 입증될 수 있고, 이는 상당히 우수한 효과가 매우 낮은 농도로 달성되었기 때문이다.

[0230] 디히드록시푸마르산의 피부-미백 효과는 놀랍게도 피부-미백 물질로서 코지산 및 항산화제와 비교하기 위해 사용되는 WO 01/66105 A1 에 개시된 히드록시산 락트산 및 글리콜산과 비교하여 더 높다.

[0231] 실시예 2: 피부 미백을 위한 O/W 에멀전, 중량% 데이터

성분	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
티타늄 디옥사이드		2	5		
메틸렌 비스벤조트리아졸릴- 테트라메틸부틸페놀					
디히드록시푸마르산 디하이드레이트	0.5	0.25	0.1	0.25	0.1
4-메틸벤질리덴캄포	2		3		4
BMDBM	1	3	3		3
스테아릴 알코올 (및) 스테아레스-7 (및) 스테아레스-10	3	3	3	3	3
글리세릴 스테아레이트 (및) 세테스-20	3	3	3	3	3
글리세릴 스테아레이트	3	3	3	3	3
마이크로왁스	1	1	1	1	1
세테아릴 옥타노에이트	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	6	6	6	6	6
올레일 올레이트	6	6	6	6	6
프로필렌 글라이콜	4	4	4	4	4
프로필파라벤	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
메틸파라벤	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
트로메타민			1.8		
물	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지

[0232]

[0233] 실시예 2 (계속)

성분	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
티타늄 디옥사이드					
메틸렌 비스벤조트리아졸릴-테트라메틸부틸페놀	1	2	1		
디히드록시푸마르산 디하이드레이트	0.5	1.0	1.0	0.5	0.1
4-메틸벤질리덴카포		3		2	
BMDBM	3	3	3	3	
스테아릴 알코올 (및) 스테아레스-7 (및) 스테아레스-10	3	3	3	3	3
글리세릴 스테아레이트 (및) 세테스-20	3	3	3	3	3
글리세릴 스테아레이트	3	3	3	3	3
마이크로왁스	1	1	1	1	1
세테아릴 옥타노에이트	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	6	6	6	6	6
올레일 올레이트	6	6	6	6	6
프로필렌 글라이콜	4	4	4	4	4
프로필파라벤	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
메틸파라벤	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
트로메타민					
물	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지

[0234]

[0235] 실시예 3: 피부 미백을 위한 W/O 에멀전, 중량% 데이터

성분	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5
티타늄 디옥사이드		2	5		
디히드록시푸마르산 디하이드레이트	0.5	0.25	0.1	0.25	0.1
아연 옥사이드					
폴리글리세릴 3- 다이머레이트	3	3	3	3	3
세라 알바	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
수소첨가된 캐스터 오일	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
파라피눔 리퀴덤	7	7	7	7	7
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	7	7	7	7	7
핵실 라우레이트	4	4	4	4	4
PVP/에이코센 공중합체	2	2	2	2	2
프로필렌 글라이콜	4	4	4	4	4
마그네슘 술페이트	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
토코페롤	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
토코페롤 아세테이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
시클로메티콘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
프로필파라벤	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
메틸파라벤	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
물	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지

[0236]

[0237] 실시예 3 (계속)

성분	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
티타늄 디옥사이드					
디히드록시푸마르산 디하이드레이트	0.5	1.0	1.0	0.5	0.1
아연 옥사이드				5	2
폴리글리세릴 3- 다이머레이트	3	3	3	3	3
세라 알바	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
수소첨가된 캐스터 오일	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
파라피늄 리퀴덤	7	7	7	7	7
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	7	7	7	7	7
헥실 라우레이트	4	4	4	4	4
PVP/에이코센 공중합체	2	2	2	2	2
프로필렌 글라이콜	4	4	4	4	4
마그네슘 술페이트	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
토코페롤	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
토코페롤 아세테이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
시클로메티콘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
프로필 파라벤	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
메틸 파라벤	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
물	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지	100 까지

[0238]

[0239] 실시예 4: 콘트라스트 감소를 위한 크림 (중량% 데이터)

성분	INCI	[%]
A		
Marlipal 1618/11	세테아레스-11	3.00
Lanette O	세테아릴알코올	7.00
Luvitol EHO	세테아릴옥타노에이트	5.00
Tegosoft TN	C12-15 알킬벤조에이트	2.50
Miglyol 812 N	카프릴릭/카프릭	2.50
	트리글리세라이드	
프로필 4-하이드록시-벤조에이트	프로필파라벤	0.05
B		
1,2-프로판디올	프로필렌 글라이콜	4.00
메틸 4-하이드록시벤조에이트	메틸파라벤	0.15
물, 탈이온	아쿠아 (물)	60.80
디히드록시푸마르산		1.00
디하이드레이트		
C		
디히드록시아세톤	디히드록시아세톤	5.00
물, 탈이온	아쿠아 (물)	9.00

[0240]

[0241] 제조:

[0242] 상 A 를 75 °C 로, 상 B 를 80 °C 로 증온시켰다. 교반하면서 상 B 를 상 A 로 서서히 주입하였다. 균질화시켰다. 일정하게 교반하면서 냉각시키고 40 °C 에서 상 C 를 첨가하였다.

[0243] 실시예 5: 콘트라스트 감소를 위한 로션

성분	INCI	[%]
A		
Dow Corning 3225 C	시클로메티콘, 디메티콘	23.60
	코폴리올	
프로필 4-하이드록시벤조에이트	프로필파라벤	0.05
B		
디히드록시아세톤	디히드록시아세톤	5.00
메틸 4-하이드록시벤조에이트	메틸파라벤	0.15
디히드록시푸마르산		1.00
디하이드레이트		
1,2-프로판디올	프로필렌 글라이콜	34.90
물, 탈이온	아쿠아 (물)	35.30

[0244]

[0245] 제조:

[0246] 완전하게 용해된 상 B 를 상 A 에 첨가하였다.

[0247] 실시예 6: 콘트라스트 감소를 위한 젤

성분	INCI	[%]
A		
디히드록시아세톤	디히드록시아세톤	5.00
1,2-프로판디올	프로필렌 글라이콜	2.50
소르비톨 F 액체	소르비톨	2.50
메틸 4-	메틸파라벤	0.20
하이드록시벤조에이트		
물, 탈이온	아쿠아 (물)	28.30
B		
디히드록시푸마르산		1.00
디하이드레이트		
Natrosol 250 HHR	하이드록시에틸셀룰로오스	1.50
물, 탈이온	아쿠아 (물)	59.00

[0248]

[0249] 제조:

[0250] Natrosol 을 매우 강하게 교반하면서 수상 B 에 첨가하였다. 첨가의 계량은 입자의 균일한 분산에도 불구하고 물의 완전한 습윤이 일어날 수 있으나 수상이 점도가 중합체가 첨가됨과 동시에 감소되도록 이루어져야 한다. 수상 A 에의 디히드록시아세톤을 용해시키고 교반하면서 잔여 성분을 첨가하였다. 상 A 및 B 를 조합하고 균질화시켰다.