



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월04일

(11) 등록번호 10-1517630

(24) 등록일자 2015년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/36 (2006.01) **A61K 8/37** (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01) **A61Q 19/08** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7018424

(22) 출원일자(국제) 2008년02월26일

심사청구일자 2013년01월31일

(85) 번역문제출일자 2009년09월03일

(65) 공개번호 10-2009-0118949

(43) 공개일자 2009년11월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/001491

(87) 국제공개번호 WO 2008/107092

국제공개일자 2008년09월12일

(30) 우선권주장

07004524.0 2007년03월06일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2001354511 A*

JP07082588 A

JP7121854 B2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

코그니스 아이피 매니지먼트 게엠베하

독일 몬하임 레인프로메네이드 1 (우: 40789)

(72) 발명자

무쭈 필리쁘

프랑스 에프-54510 통블렌느 알레 장-바티스트 끌레망 6

프레 올가

프랑스 에프-54280 세이샹 아브뉴 데 엘뢰 10

라트엥스 안드레아스

프랑스 에프-54510 통블렌느 뤼 샤를 보들레르 15

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이재영

(54) 발명의 명칭 4-히드록시페녹시 아세트산 유도체의 용도

(57) 요약

본 발명은 특히 피부 미백용 화장 성분, 및 노화된 피부의 신호에 대항하는 화장 제제로서 사용될 수 있는 물질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 물질의, 피부의 색소침착과 관련된 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

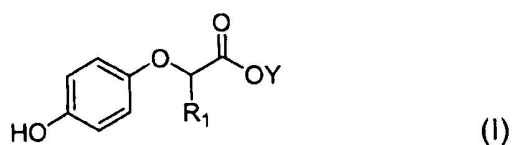
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 의 물질 및 하나 이상의 피부-미백 활성제를 포함하는 화장용 조성물.

[화학식 I]



[식 중,

- Y 는 H 이고,

- R₁ 은 CH₃ 임]

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 (I) 의 물질이 조성물의 총량을 기준으로 0.0001 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 화장용 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 화학식 (I) 의 물질이 라세미 혼합물 또는 광학적 활성 화합물로서 존재하는 화장용 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 피부의 투명감(lightening) 및/또는 미백 및/또는 색소침착의 저감 및/또는 과색소화의 저감 및/또는 멜라노제네시스 (melanogenesis) 의 억제용 화장 조성물.

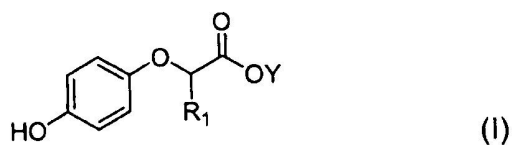
청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 노화 신호의 예방 및/또는 지연용 및/또는 노화된 피부의 피부 외관의 개선용 화장 조성물.

청구항 6

하기 화학식 (I) 에 따른 물질을 포함하는 피부의 색소침착에서의 장애와 관련된 질병의 치료용 약제.

[화학식 I]



[식 중,

- Y 는 H 이고,

- R₁ 은 CH₃ 임].

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 특히 피부 미백용 화장 성분, 및 노화된 피부의 신호에 대항하는 화장 제제로서 사용될 수 있는 물질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 물질의, 피부의 색소침착과 관련된 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0002] 기미 및 반점과 같은 비정상적 색소침착을 방지하고/하거나 감소시키기 위한 화장품에서의 미백제에 대한 세계적인 시장 수요가 존재한다. 태양에의 과노출에 기인하는 색소침착이 존재한다. 부가적으로, 일부 검은 피부를 가진 개체는 특히 아름다운 모습으로 간주되는 밝은 피부색을 선호한다.

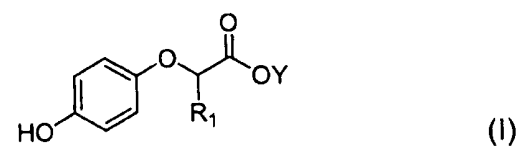
배경 기술

- [0003] 2-(4-히드록시페녹시)알칸산은 제초제 또는 염료로서 공지되어 있으며, 예컨대 EP0334595 에 기재되어 있다.
- [0004] 본 발명의 목적은 화장 조성물 중에서 또는 이의 제조를 위해 효과적으로 사용될 수 있고, 피부 노화의 신호에 대항하는 피부 미백제 및/또는 화장 제제로서 특히 적절한 물질에 관한 것이다. 특별히 흥미로운 것은 화학적으로 안정하고 이로써 화장 조성물 내에 쉽게 혼입될 수 있는 물질을 제공하는 것이다. 더욱이, 이러한 물질은 그것이 적용되어 피부를 자극하기 때문에 시장에서 알려진 제품보다 더 낮게 양을 늘리거나, 또는 그렇지 않는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 목적은 피부의 색소침착과 관련된 장애 치료용 약제의 제조를 위한 물질을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0005] 본 발명은 하기 화학식 (I) 의 하나 이상의 물질의, 화장 및/또는 국소 조성물 중의 또는 이의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

화학식 I



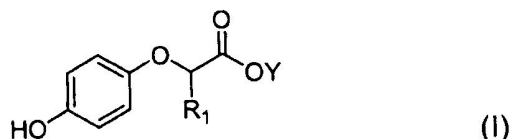
- [0006]
- [0007] [식 중,
- [0008] - Y 는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na^+ , K^+ 또는 NH_4^+ 이고,
- [0009] - R_1 은 -H, 탄소수 1~18의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기, -C(=O)- R_2 (식 중, R_2 는 탄소수 1~17의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기임), 또는 -(CH₂)_n-COOX (식 중, n 은 0~17 이고, X 는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na^+ , K^+ 또는 NH_4^+ 임) 임].

[0010] 치환기 Y 및 R₁에 의존하여, 화학식 (I)에 따른 물질은 광학적 활성인 C 원자를 포함한다. 이 경우, 사용될 물질은 라세미 혼합물, S-광학이성질체, R-광학이성질체, 또는 상기 광학이성질체의 50:50 혼합물이 아닌 임의의 혼합물 (= 광학적으로 활성인 화합물)일 수 있다.

[0011] 화학식 (I)에 따른 물질

[0012] 본 발명에 따르면 하기 화학식 (I)에 따른 물질에 적절하다.

[0013] 화학식 (I)



[0014]

[0015] [식 중,

[0016] - Y는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na⁺, K⁺ 또는 NH₄⁺ 이고,

[0017] - R₁은 -H, 탄소수 1~18의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기, -C(=O)-R₂ (식 중, R₂는 탄소수 1~17의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기임), 또는 -(CH₂)_n-COOX (식 중, n은 0~17 이고, X는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na⁺, K⁺ 또는 NH₄⁺ 임) 임].

[0018] 치환기 Y

[0019] 치환기 Y는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na⁺, K⁺ 또는 NH₄⁺로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, Y는 H 또는 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기로부터 선택된다. 알킬 또는 알케닐 기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필-, iso-프로필 [= 1-메틸에틸-], 프로펜일-, 이소부틸 [2-메틸프로필], sec-부틸 [= 1-메틸프로필], tert-부틸 [1,1-디메틸에틸], 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부트-1-에닐, n-펜틸, 1-메틸부틸-, 2-메틸부틸-, 3-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-펜테닐-, 2-펜테닐-, 3-펜테닐-, 4-펜테닐, 헥실-, 1-메틸펜틸-, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸-, 2-에틸부틸-, 3-에틸부틸-, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐-, 5-헥세닐, 헵테닐, 1-메틸헥실-, 2-메틸헥실-, 3-메틸헥실-, 4-메틸헥실-, 5-메틸헥실, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐-, 4-헵테닐-, 5-헵테닐, 6-헵테닐-, n-옥틸, 2-에틸헥실-, 1,1,3,3-테트라메틸부틸-이다.

[0020] 바람직한 구현예에서, Y는 H 또는 탄소수 1~3의 알킬 또는 알케닐 기, Na⁺ 또는 K⁺로부터 선택된다. 특히 바람직한 구현예에서, Y는 H이다.

[0021] 치환기 R₁

[0022] R₁은 -H, 탄소수 1~18의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기, -C(=O)-R₂ (식 중, R₂는 탄소수 1~17의 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬기임), 또는 -(CH₂)_n-COOX (식 중, n은 0~17 이고, X는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na⁺, K⁺ 또는 NH₄⁺ 임)이다.

[0023] 적절한 탄소수 1~18의 알킬 또는 알케닐 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필-, iso-프로필 [= 1-메틸에틸-], 프로펜일-, 이소부틸 [2-메틸프로필], sec-부틸 [= 1-메틸프로필], tert-부틸 [1,1-디메틸에틸], 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부트-1-에닐, n-펜틸, 1-메틸부틸-, 2-메틸부틸-, 3-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-펜테닐-, 2-펜테닐-, 3-펜테닐-, 4-펜테닐, 헥실-, 1-메틸펜틸-, 2-메틸펜

틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸-, 2-에틸부틸-, 3-에틸부틸-, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐-, 5-헥세닐, 헵틸, 1-메틸헥실-, 2-메틸헥실-, 3-메틸헥실-, 4-메틸헥실-, 5-메틸헥실, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐-, 4-헵테닐-, 5-헵테닐, 6-헵테닐-, n-옥틸, 2-에틸헥실-, 1,1,3,3-테트라메틸부틸, 노닐-, 데실-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실-, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 옥타데실- 이다.

[0024] 본 발명의 하나의 구현예에서, R_1 은 $-(CH_2)_nH-COOX$ (식 중, n 은 0~17 이고, X 는 H, 탄소수 1~8의 알킬 또는 알케닐 기, 페닐기, Na^+ , K^+ 또는 NH_4^+ 임) 이다.

[0025] 본 발명의 바람직한 구현예에서, R_1 은 $-(CH_2)_nH-COOX$ (식 중, n 은 0~17 이고, X 는 H 임) 이다.

[0026] 본 발명의 바람직한 구현예에서, R_1 은 -H, 탄소수 1~12의 선형 또는 분지형 포화 알킬기이다.

[0027] 본 발명의 바람직한 구현예에서, R_1 은 $-(CH_2)_nH-COOX$ (식 중, n 은 0, 1 또는 2 이고, X 는 H 임) 이다.

[0028] 본 발명의 바람직한 구현예에서, R_1 은 $-CH_3$ 이고, Y 는 -H 이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, R_1 은 -H 이고, Y 는 -H 이다.

[0029] 하기 표에 본 발명에 따라 사용될 화학식 (I) 에 따른 물질이 예시되어 있다.

[0030] 표 1

실시에 번호	R_1	Y	n	X
1a: (4-히드록시페녹시)-아세트산	-H	-H		
1b	-H	$-CH_3$		
1c	-H	$-C_2H_5$		

[0031]

1d	-H	-C ₃ H ₇		
1e	-H	-COOH	=0	-H
1f	-H	-CH ₂ -COOH	=1	-H
1g	-H	-(CH ₂) ₂ -COOH	=2	-H
1h	-H	-CH ₂ -COO-CH ₃	=1	-CH ₃
1i	-H	-C(=O)-CH ₃		
1j	-H	-C(=O)-C ₂ H ₅		
2a: 2-(4-히드록시페녹시)- 프로피온산	-CH ₃	-H		
2b	-CH ₃	-CH ₃		
2c	-CH ₃	-C ₂ H ₅		
2d	-CH ₃	-C ₃ H ₇		
2e	-CH ₃	-COOH	=0	-H
2f	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	=1	-H
2g	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -COOH	=2	-H
2h	-CH ₃	-CH ₂ -COO-CH ₃	=1	-CH ₃
2i	-CH ₃	-C(=O)-CH ₃		
2j	-CH ₃	-C(=O)-C ₂ H ₅		
3a	-C ₂ H ₅	-H		
3b	-C ₂ H ₅	-CH ₃		
3c	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		
3d	-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇		
3e	-C ₂ H ₅	-COOH	=0	-H
3f	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	=1	-H
3g	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -COOH	=2	-H
3h	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COO-CH ₃	=1	-CH ₃
3i	-C ₂ H ₅	-C(=O)-CH ₃		
3j	-C ₂ H ₅	-C(=O)-C ₂ H ₅		
4a	-C ₃ H ₇	-H		
4b	-C ₃ H ₇	-CH ₃		

[0032]

4c	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅		
4d	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇		
4e	-C ₃ H ₇	-COOH	=0	-H
4f	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -COOH	=1	-H
4g	-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₂ -COOH	=2	-H
4h	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -COO-CH ₃	=1	-CH ₃
4i	-C ₃ H ₇	-C(=O)-CH ₃		
4j	-C ₃ H ₇	-C(=O)-C ₂ H ₅		

[0033]

[0034]

화학식 (I) 에 따른 물질은 예컨대 2-(4-히드록시페녹시)-프로피온산 [CAS N° 67648-61-7], (R)(+)-2-(4-히드

록시페녹시)-프로피온산 [CAS N° 94050-90-5] 또는 (4-히드록시페녹시)-아세트산 [CAS 1878-84-8] (모두 Sigma-Aldrich 사제) 와 같이 시판되거나, 또는 제조 유기화학의 공지된 방법 또는 관련된 페녹시-화합물의 미생물적 또는 효소적 수산화에 의해 수득될 수 있다.

[0035] 화장 조성물

[0036] 화장 조성물은 다양한 인체의 외부 (외피, 모발계, 손톱, 입술 및 외부 생식기 조직), 또는 구강의 치아 및 점액질막에 접촉되도록 의도된, 독점적 또는 주요하게 이들을 세정, 이들을 향기처리, 외관을 변경 및/또는 체취를 교정 및/또는 이들을 보호 또는 이들을 양호한 상태로 유지하는 관점에서의 임의 제제를 의미한다.

[0037] 본 발명에 따른 화장 조성물은 예컨대 하기의 형태로 사용될 수 있다: 헤어샴푸, 헤어로션, 폼바스, 샤워바스, 크림, 젤, 로션, 알콜성 또는 수성/알콜성 용액, 에멀전, 왁스/지방 덩어리, 스틱 제제, 분말 또는 연고. 이러한 조성물은 또한 추가적 보조제 및 첨가제로서 하기를 포함할 수 있다: 순한 계면활성제, 오일 보디, 유화제, 진주광택 왁스, 농도 조절제, 점증제, 과지방화제, 안정화제, 중합제, 실리콘 화합물, 지방, 왁스, 레시틴, 인지질, UV 보호용 인자, 생물기원 활성성분, 향산화제, 방취제, 지한제, 향비듬제, 필름형성제, 팽윤제, 방충제, 자가-태닝제, 굴수성제, 용해제, 방부제, 방향오일, 염료 등.

[0038] 화학식 (I) 에 따른 물질은 화장용 및/또는 국소 조성물에서 조성물의 총량을 기준으로 0.0001 내지 10 중량%의 양으로, 조성물의 총량을 기준으로 바람직하게는 0.001 내지 5 중량%의 양으로, 특히 0.01 내지 3 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

[0039] 본 발명은 또한 화학식 (I) 에 따른 물질 및 하나 이상의 피부-미백 활성제를 포함하는 화장용 및/또는 국소 조성물에 관한 것이다.

[0040] 본 발명은 화학식 (I) 의 물질이 피부-미백 활성제로서 유리하게는 사용된다는 발견을 포함한다. 본 발명의 청구범위 제 2 항에 따른 조성물은 하나 이상의 화학식 (I) 에 따른 물질 [바람직하게는 피부-미백제로서] 및 화학식 (I) 에 따른 물질과 상이한 하나 이상의 (기타) 피부-미백 활성제를 포함한다는 것이 이해된다. 바람직한 구현예에서, 2 종의 활성제가 상승적으로 작용하여 고효율 화장용 조성물을 제공할 수 있다.

[0041] 피부-미백 활성제

[0042] 추가적 피부-미백 활성제는 공지된 피부-미백제, 예컨대 코직산, 하이드로퀴논산, 알파- 및 베타-아르부틴, 기타 하이드로퀴논 글리코사이드, 테옥시아르부틴, 페룰산, 디아세틸-볼딘, 아젤라산, 옥타데센2산, 리놀레산, 공액 리놀레산, 알파-리포산, 글루타티온산 및 유도체들, 운데실레노일-페닐알라닌, 비타민 C 및 마그네슘 L-아스코르빌-포스페이트로서의 유도체, 니아신아미드, 4-n-부틸-레조르시놀, 알파- 및 베타-하이드록시산, 엘라직산, 레스베라트롤, 뽕나무(Morus alba) 추출물, 글라브리딘 및 감초 추출물, 임페라토린 및 이소임페라토린 및 구릿대(Angelica dahurica) 추출물, 센타우레이딘 및 톱풀(Yarrow) 추출물, 데이지(Bellis perennis) 추출물, 필란더스 엠블리카(Phyllanthus emblica) 추출물, 물냉이 추출물, 참여로(Veratum nigrum) 추출물, 고삼(Sophora flavescens) 추출물, 자낭균-유도된 멜라닌-분해 효소로부터 선택될 수 있다.

[0043] 본 발명의 구현예에서, 추가적 피부-미백 활성제는 적어도 하나는 식물 추출물이다.

[0044] 본 발명의 구현예에서, 추가적 피부-미백 활성제는 코직산, 알파- 및 베타-알부틴, 기타 하이드로퀴논 글리코사이드, 테옥시아르부틴, 페룰산, 공액 리놀레산, 비타민 C 및 마그네슘 L-아스코르빌-포스페이트로서의 유도체, 니아신아미드 및/또는 감초 추출물로부터 선택된다.

[0045] 본 발명에 따라 사용될 화학식 (I) 의 물질, 뿐만 아니라 청구범위 제 2 항에 따른 조성물은 피부의 투명감(lightening) 및/또는 미백 및/또는 색소침착의 저감 및/또는 과색소화의 저감 및/또는 멜라노제네시스(melanogenesis) 의 억제용으로 사용하기에 특히 적절하다.

[0046] 본 발명에서 사용될 화학식 (I) 의 물질, 뿐만 아니라 청구범위 제 2 항에 따른 조성물이 노화 신호의 예방 및/또는 지연용으로, 및/또는 예컨대 혈색 나쁨, 피부두께의 감소, 잔주름, 주름, 처짐, 감소된 회진율, 비정상적 표피탈락과 같은 노화된 피부의 피부 외관의 개선용으로 사용하기에 특히 적절하다는 발견을 포함한다.

[0047] 본 발명은 추가로 화학식 (I) 에 따른 물질의, 피부의 색소침착에서의 장애와 관련된 질병의 치료용 약제의 제

조를 위한 용도에 관한 것이다.

[0048] 이러한 과색소화 질병은 예컨대 기미 (호르몬적 요인에 의해 유도되고, 광 노출의 효과에 의해 증폭된 멜라닌 과다분비), 반점, 일광 및 노인성 반점, Dubreuilh의 흑색종, 또는 멜라닌 과다증 또는 멜라노사이트 기능장애의 임의 형태이다.

실시예

[0049] 실시예 1 : 물질

[0050] 2-(4-히드록시페녹시)-프로피온산 [CAS N° 67648-61-7, 라세미체] 은 Sigma-Aldrich 사로부터 입수가능하다.

[0051] 실시예 2 : 멜라노제네시스 억제 검정

[0052] 멜라노사이트 (B16 세포주)를 송아지혈청 (FCS)을 이용한 세포 배양의 표준 배지에 접종하였다. 37 °C 및 CO₂=5% 에서 3 일간 인큐베이션 후, 성장된 배지를 시험될 각 화합물 및 무성분 대조군의 농도의 범위를 갖는 표준 배지와 교환하였다. 3 일간의 인큐베이션 후, 멜라닌의 수준을 475 nm 의 광학 밀도를 기록하여 측정하였다. 평형염액으로 세포를 세정한 후, 0.1 M NaOH 용액 중에서 균일화하고, 세포단백질의 수준의 평가에 의해 가시적인 세포수를 측정하였다 (Bradford 법). 그 결과를 1 내지 3 검정 (각각 3 회) 의 평균으로서 대조군 (화합물이 없는 세포 배양 배지) 에 대한 % 로 나타내었다.

[0053] 표 2 : 세포단백질 및 멜라민 / 대조군의 % 비율 (3회 검정의 평균)

	투여량 % (w/v)	단백질 수준	멜라민 수준
대조군	-	100+/-0	100+/-0
2-(4-히드록시페녹시)- 프로피온산	0.00003	103	84
	0.0001	97	57
	0.0003	107	52
	0.001	104	39
	0.01	98	37

[0054]

[0055] 시험된 화학식 (I) 에 따른 화합물 (Y=H 및 R₁=메틸) 은 멜라노사이트에서 멜라민 합성 속도가 투여량 의존 방식으로 감소하였으며, 0.01% 이하의 투여에서조차 아무런 세포 독성이 없었다.