

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년06월09일
C08G 63/181 (2006.01) (11) 등록번호 10-0588472
(24) 등록일자 2006년06월02일

(21) 출원번호 10-2005-0022412 (65) 공개번호
(22) 출원일자 2005년03월17일 (43) 공개일자

(73) 특허권자 서강대학교산학협력단
서울 마포구 신수동 1-1 서강대학교

(72) 발명자 강재효
서울 마포구 신정동 30 서강엘지아파트 106-2104

김성범
경기 구리시 교문동 하나아파트 202동 1901호

김영민
서울 마포구 대흥동 22-53

(74) 대리인 백남훈
이학수

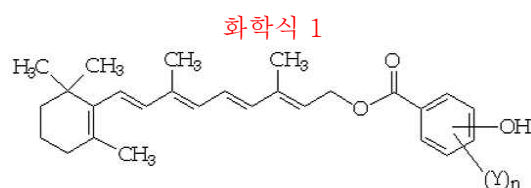
(56) 선행기술조사문헌 JP2000247928 A KR1020040096570 A
WO03104183 A1 WO8401573 A1
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김성수

(54) 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체

요약

본 발명은 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 다음 화학식 1로 표시되는 신규의 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체와 이의 제조방법, 그리고 이 화합물이 콜라겐 합성 증진 및 멜라닌 생성 저해 효과가 탁월하므로 피부노화 방지 및 피부미백용 의약품 또는化粧품의 생리활성 성분으로 사용하는 용도에 관한 것이다.



상기 화학식 1에서, Y는 하이드록시기, 탄소수 1 내지 6의 알콕시기, 아민기, 또는 탄소수 1 내지 6의 아실아미노기를 나타내고, n은 치환기 Y의 개수로서 1 내지 4의 정수를 나타내고, 또는 서로 이웃하는 치환기 Y가 서로 결합하여 6각형의 융합고리 (fused ring)를 형성할 수도 있다.

색인어

레티놀 유도체, 항산화, 폴리하이드록시벤조산 유도체, 콜라겐 합성, 미백

명세서

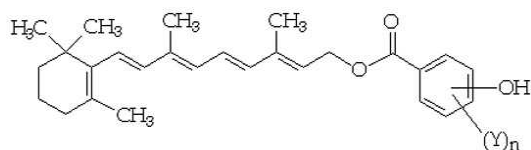
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 다음 화학식 1로 표시되는 신규의 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체와 이의 제조방법, 그리고 이 화합물이 콜라겐 합성 증진 및 멜라닌 생성 저해 효과가 탁월하므로 피부노화 방지 및 피부미백용 의약품 또는 화장품의 생리활성 성분으로 사용하는 용도에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, Y는 하이드록시기, 탄소수 1 내지 6의 알콕시기, 아민기, 또는 탄소수 1 내지 6의 아실아미노기를 나타내고, n은 치환기 Y의 개수로서 1 내지 4의 정수를 나타내고, 또는 서로 이웃하는 치환기 Y가 서로 결합하여 6각형의 융합고리 (fused ring)를 형성할 수도 있다.

피부의 노화에는 피부의 구조적 및 기능적 쇠퇴로 나타나는 내부적인 요인에 의한 생리적인 노화 (intrinsic skin aging)와, 주로 자외선의 영향을 받아서 나타나는 외부적인 요인에 의한 광노화 (extrinsic skin photo aging)가 있다. 그 중에서도 특히 자외선은 표피와 진피의 색, 구조 및 기능을 변성시키고, 면역학적인 변성과 종양형성을 수반하여 노화에 결정적인 영향을 미친다.

레티놀 (Retinol)은 동물에서 추출한 비타민 A 성분으로, 피부노화를 해결하는 화장품 소재로서 가장 잘 알려진 생리활성 성분이다. [미국특허 제4,603,146호 및 제4,877,805호] 레티놀 (Retinol)은 상피 조직의 분화와 성장에 관여하고, 피부세포 활성을 유지하며, 자외선을 간접적으로 방해하여 피부 내 콜라겐의 합성을 돕고 동시에 콜라겐 파괴를 억제함으로써 주름개선 및 방지, 여드름 치료에 탁월한 효과를 나타낸다.

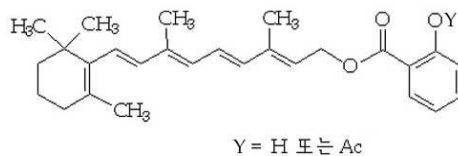
그러나, 레티놀 (Retinol)은 항산화 활성을 갖는 화장품 소재로서 유용함에도 불구하고 화학적으로 불안정하여 제품에 처방되어서는 변색 및 변취되고, 사용시 피부자극을 유발하며, 빛이나 산소, 온도, 물에 대해 불안정하고 피부 침투성이 떨어진다는 치명적인 단점이 있는 것으로 지적되고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 레티놀에 다른 성분 (예: 쿡기름)을 배합 사용하거나, 마이크로캡슐화 (microencapsulation)하는 등의 제형적인 변형을 시도하거나 [미국특허 제6,221,927호, 제5,744,148호], 자외선 에너지 차단제나 디부틸하이드록실톨루엔 (BHT), 베타-하이드록시산 (BHA), 아스코브산, 토코페롤 유도체와 같은 항산화제를 안정제로 추가로 첨가 사용하는 기술이 제안된 바도 있으나, 아직도 개선의 여지는 남아있다. 따라서 빛이나 수용액 상태에서 쉽게 분해되지 않으면서, 제조공정이 간단한 새로운 레티놀 대체 성분의 개발이 절실히 요구되고 있다.

한편, 폴리하이드록시벤젠 유도체는 소위 폴리페놀이라고 불리우는 항산화제이며, 하이드록시벤조산 화합물, 특히 살리실산 (salicylic acid) 유도체는 전통적으로 진통제 (소염제)나 항균제로 주로 사용되고 있고, 아라키돈산을 염증의 원인이 되는 프로스타글란딘으로 변화시키는 효소인 사이클로옥시제네이즈 (COX-1 및 COX-2)의 활성을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. [Higgs, G. A.; Vane, J. R. *British Medical Bulletin* **1983**, 39, 265-270.] 뿐만 아니라 살리실산 유도체는 자외선 (UVB) 차단 효과 [Stockelbach, F. E. US2369084 (1945 to Fries Bros.) and Bair, III, W. B.; Hart, N.; Einspahr, J.; Liu, G.; Dong, Z.; Alberts, D.; Bowden, G. T. *Cancer Epidemiol. y Biomark. Prevent.* **2002**, 11, 1645-1652.]도 가지고 있으므로, 주름 방지제로 유효한 것으로 잘 알려져 있다. [국제특허공개 WO 93/10755호] 또한, 살리실산 유도체로서 베타-하이드록시산 (BHA)은 피부 표면의 교체를 촉진시켜 피부의 회춘을 유도하기도 한다. [Herve, R.; Madeleine, L.; Alain, L. US 5906812 (1999 to Oreal) and Jacquet, B.; Leveque, J. L. US 4767750 (1988)]

또한, 살리실산 유도체는 살리실레이트염 형태로 피부외용제에 함유될 때 항염증, 항균, 항산화 및 자외선 차단 효과 면에서 보다 바람직한 효능을 나타낼 뿐만 아니라, 살리실레이트가 금속과 결합하여 금속 킬레이트를 형성하게 되어 피부노화와 직접적 관련이 있는 슈퍼옥사이드 (superoxide)의 생성을 방해 [Sorenson, J. R. J. *Prog. Med. Chem.* **1989**, 26, 506-507 and Sorenson, J. R. J. ed., *Biology of Copper Complexes* Humana Press, Clifton, NJ. 1987]하며, 하이드록시 라디칼 제거체로도 작용하게 된다. [Powell, S. R. *Free Rad Res.* **1994**, 21, 355-370.]

또한, 피부미백 효과를 얻기 위해서는 멜라닌 합성에 관여하는 타이로시네이스 효소의 활성을 억제하여야 하는데, 이 효소의 중심 금속으로 구리 (Cu)나 철 (Fe)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 살리실레이트가 이들 금속의 킬레이트가 될 수 있다는 점에서도 살리실레이트의 유용함을 잘 알 수 있다. [Rescigno, A.; Sollai, F.; Pisu, B.; Rinaldi, A.; Sanjust, E. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2002**, 17, 207-218.]

한편, 독일 특허공개공보 제4415204호에는 레티닐 살리실레이트 또는 레티닐 아세틸살리실레이트가 염증 예방 및 소염 활성을 가지고 있으므로, 이 화합물을 의약품 또는 화장품용 생리활성 물질로 사용하는 용도가 개시되어 있다. 즉, 상기 독일특허는 레티닐 살리실레이트 또는 레티닐 아세틸살리실레이트에 대한 염증 및 소염 활성을 제한한 발명으로서, 주름 개선 또는 미백효과에 대해서는 전혀 고려치 않고 있다. 또한, 본 발명자들의 실험 결과에 의하면 본 발명이 특허청구하는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 독일특허에 공지된 레티닐 살리실레이트 또는 레티닐 아세틸살리실레이트에 비교하여서 주름 개선 또는 미백효과가 탁월함을 확인할 수 있었다. [본원의 실험예 2, 표 3 참조]



본 발명의 발명자들은 주름개선을 목적으로 일반적으로 사용되어 온 레티놀(Retinol)에 비교하여 동등 또는 그 이상의 주름개선 효과를 가지며, 동시에 강력한 미백제로 알려져 있는 레스베라트롤(resveratrol) (Shin, N.-H., Ryu, S.Y., Choi, E.J., Kang, S.-H., Chang, I.-M., Min, K.R. and Kim, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, 243, 801-803)에 비해 보다 강력한 미백효과를 나타내며, 아울러 빛과 산소 등에 의해 산화되어 변질되지 아니하는 새로운 생리활성 성분을 개발하고자 연구 노력하였다. 그 결과 레티놀 구조 부분과 살리실산 구조 부분이 동시에 포함된 신규 구조물질을 합성하게 됨으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명에 따른 신규 화합물은 레티놀 구조부분에 따른 항산화 활성과 살리실산 구조에 따른 자외선 차단 효과를 동시에 얻을 수 있었고, 레티놀 분자구조 내의 빛 또는 산소에 민감한 그룹이 살리실산과 에스터 결합을 이루고 있어 화학적 안정화를 이룰 수 있었으며, 또한 살리실산은 그 활성을 극대화할 수 있는 살리실레이트 형태를 이루고 있는 등의 구조적 특징을 가지고 있다.

특히, 본 발명에 따른 신규 화합물은 독일특허공개공보 제4415204호에 개시된 레티닐 살리실레이트 또는 레티닐 아세틸 살리실레이트와 비교하여 볼 때, 구조적으로 벤조산의 페닐고리에 하이드록시기 이외에도 전기음성도가 큰 다른 치환기 Y가 결합되어 있음으로써, 생리활성 면에서 보다 향상된 효과를 나타내도록 설계되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 신규 구조의 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체를 제공하는데 그 목적이 있다.

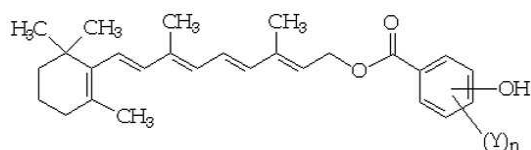
또한, 본 발명은 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체의 제조방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.

또한, 본 발명은 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체가 콜라겐 합성 증진효과 및 멜라닌 생성 저해효과가 탁월하므로, 이 화합물을 피부노화 방지 및 피부미백용 의약품 또는 화장품의 생리활성 성분으로 사용하는 용도를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 신규한 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, Y는 하이드록시기, 탄소수 1 내지 6의 알콕시기, 아민기, 또는 탄소수 1 내지 6의 아실아미노기를 나타내고, n은 치환기 Y의 개수로서 1 내지 4의 정수를 나타내고, 또는 서로 이웃하는 치환기 Y가 서로 결합하여 6각형의 융합고리(fused ring)를 형성할 수도 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 비자극성이면서도 콜라겐 합성 증진 및 멜라닌 생성 저해능이 우수할 뿐만 아니라 빛 (UV 광) 또는 열 (40 °C 이상의 고온)에 대한 탁월한 안정성을 나타낸다.

따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 피부 주름개선 및 예방 또는 피부 미백을 목적으로 하는 의약품 또는 화장품의 생리활성 성분으로 유효하다.

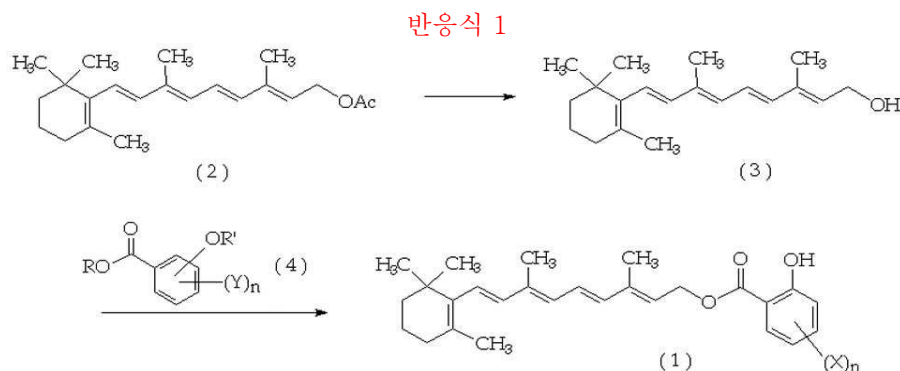
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 치료되는 특정 부위, 증세의 정도, 약제의 투여량 등을 고려하여 전신적으로 또는 국소적으로 적용될 수 있다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 의약품에 적용 시에는 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캡슐제, 액제, 현탁제, 연고제, 패취제 등의 제형으로 제제화할 수 있다. 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인환자를 기준으로 할 때 일반적으로 0.01 ~ 400 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 화장품에 적용 시에는 무독성이면서 화장품 제조분야에서 통상적으로 사용되어 온 성분들을 첨가하여 유연화장수, 수렴화장수, 로션, 에센스, 크림, 젤, 팩, 비누, 에센스시트, 하이드로겔 패치 또는 마스크 등의 제형으로 제제화할 수 있다. 생리 활성성분으로서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 전체 화장품 조성에 대하여 0.001 ~ 20.0 중량% 배합하는 것이 바람직하다.

한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체의 제조방법을 포함한다.

본 발명에 따른 제조방법은 다음 반응식 1로 간략히 표기되어지는 바와 같이, a) 다음 화학식 2로 표시되는 레티닐 아세테이트를 비누화 반응하여, 다음 화학식 3으로 표시되는 레티놀을 합성하는 과정과, b) 상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀을 다음 화학식 4로 표시되는 벤조산 유도체와 축합반응하여, 다음 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체를 제조하는 과정을 포함하여 이루어진다.



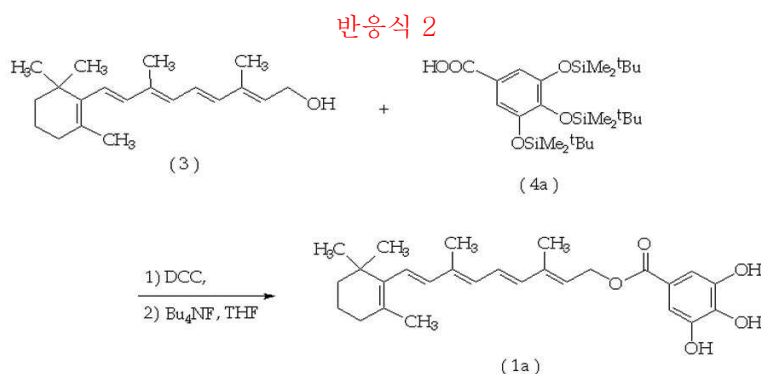
상기 반응식 1에서, Y 및 n은 각각 상기에서 정의한 바와 같고, R은 수소원자 또는 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 이며, R'은 수소원자, 또는 카복시와 연관된 아세탈기, *t*-부틸다이메틸사일릴기, 및 테트라하이드로피란닐기 중에서 선택된 보호기를 나타낸다.

상기 반응식 1에 따른 제조방법에서 출발물질로 사용되는 상기 화학식 2로 표시되는 레티닐 아세테이트는 상업적으로 구입이 가능한 공지 화합물이다. 상기 화학식 2로 표시되는 레티닐 아세테이트를 비누화하는 반응에서는 알칼리금속 또는 알칼리토금속의 탄산염 또는 수산화물 존재 하에서 0 °C 내지 50 °C의 반응온도 조건에서 수행한다.

한편, 상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀과의 축합반응에 사용되는 상기 화학식 4로 표시되는 벤조산 유도체는 하이드록시기, 아민기 또는 아실아미노기와 같은 반응성 치환기가 치환되어 있음으로써, 에스터화 반응을 하는 과정에서 부반응을 일으켜 원하지 않는 고분자를 생성할 수 있다. 따라서, 상기 화학식 4로 표시되는 벤조산 유도체에 치환된 반응성 치환기는 적절히 보호기로 보호시키는 것이 바람직하다. 반응성 치환기 종류에 따른 보호기의 선택은 당 분야에서 널리 알려진 일반적 방법에 의하여 수행할 수 있으며, 보호기 제거를 위한 탈보호 방법도 일반적 방법에 의하여 수행할 수 있다.

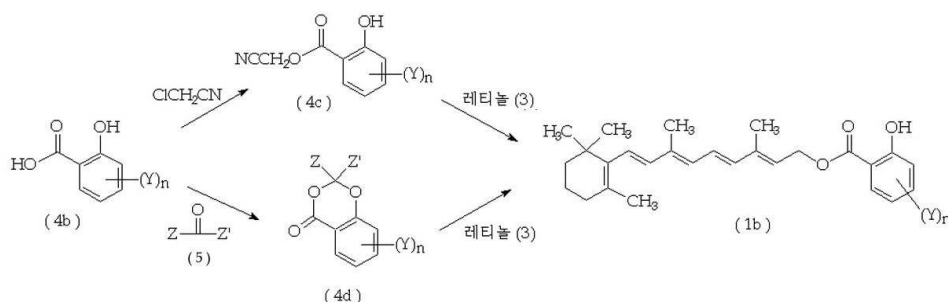
상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀과 상기 화학식 4로 표시되는 벤조산 유도체와의 축합반응은 1,3-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC) 등의 결합제 (coupling agent)를 사용하여 상온 내지 사용된 용매의 환류온도 조건에서 수행하며, 이어서 보호기 제거를 위한 탈보호 반응은 전 반응의 반응물 처리과정에서 또는 독립된 단계로 통상의 보호기 제거방법으로 수행한다.

다음 반응식 2에는, 레티놀과 갈릭산 (gallic acid) 유도체의 축합반응을 나타내었다. 다음 화학식 4a로 표시되는 사일릴 갈릭산은 공지 화합물이다. [Feldman, K. S.; Sambandam, A.; Bowers, K. E.; Appel, H. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5794-5803. De Groot, A. H.; Dommissie, R. A.; Lemiere, G. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1541-1549.]



또한, 상기 화학식 1로 표시되는 폴리하이드록시벤조산에 있어 벤조산 고리의 올소 (ortho) 위치에 하이드록시기가 치환된 화합물의 경우에는, 다음 반응식 3에 나타난 바와 같이 반응단계의 수를 오히려 줄이면서도 원하는 물질을 합성할 수 있다.

반응식 3



상기 반응식 3에서, Y 및 n은 각각 상기에서 정의한 바와 같고, Z 및 Z'는 각각 수소원자, 또는 전자를 잡아당기는 전기음성 기로서 트리클로로메틸기 또는 트리플로로메틸기를 포함하는 할로알킬기, 퍼클로로알킬기, 퍼플로로알킬기, 또는 퍼플로 로페닐기 등을 나타낸다.

상기 반응식 3에 따른 첫 번째 제조방법에 의하면, 상기 화학식 4b로 표시되는 벤조산 유도체를 유기 염기의 존재 하에서 클로로아세트나이트릴과 반응시켜 높은 수율로 해당하는 상기 화학식 4c로 표시되는 시아노메틸 에스터 유도체를 합성하고 [J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 7889-7901.], 이것을 N,N-디메틸아세트아미드와 같은 무수 극성용매에서 그리고 통상의 염기 존재 하에서 상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀과 반응시켜 올소 (ortho) 위치에 하이드록시기가 치환된 상기 화학식 1b로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 상기 축합반응에 사용되는 염기는 탄산칼륨으로 대표되는 알칼리금속 또는 알칼리토금속의 탄산염과 같은 무수 무기 염기 또는 1,8-디아자바이싸이클로[5.4.0]온텍-7-엔 (DBU)와 같은 유기 염기가 사용될 수 있으며, 필요에 따라서 상기한 유기 염기와 무기 염기를 혼합 사용하는 것도 가능하다. 또한, 상기 축합 반응에 사용되는 용매는 통상의 유기 무수 극성용매로서 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 테트라히드로푸란 (THF), 에틸 아세테이트 등으로 구성된 군으로부터 선택된 단독 용매 또는 이의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

상기 반응식 3에 따른 두 번째 제조방법에서는, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물로서 클로랄 (chloral)이나 헥사플로로아 세톤과 같이 전자를 잡아당기는 알킬기를 가지는 알데하이드나 케톤 무수물을 사용하여, 상기 화학식 4b로 표시되는 벤조 산 유도체와 통상적인 아세탈화 반응을 수행하여 상기 화학식 4d로 표시되는 아세탈 화합물을 얻고, 이것을 염기나 산 존 재 하에서 상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀과 반응시켜 올소 (ortho) 위치에 하이드록시기가 치환된 상기 화학식 1b로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 상기 축합반응에 사용되는 용매는 통상의 유기 무수 극성용매로서 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 테트라히드로푸란 (THF), 에틸 아세테이트 등으로 구성된 군으로부터 선택된 단독 용매 또는 이의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 또한, 상기 축합반응에 사용되는 염기는 탄산칼륨으로 대표되는 알칼리금속 또는 알칼리토금속의 탄산염과 같은 무수 무기 염기 또는 1,8-디아자바이싸이클로 [5.4.0]온텍-7-엔 (DBU)와 같은 유기 염기가 사용될 수 있으며, 필요에 따라서 상기한 유기 염기와 무기 염기를 혼합 사 용하는 것도 가능하다. 또한, 단순히 레티놀을 수소화 나트륨 (NaH) 또는 알킬리튬 (RLi) 염기와 테트라히드로푸란 (THF) 과 같은 무수 용매에서 작용시키면 생성되는 레티놀의 알콕사이드를 작용시켜도 가능하다.

또한, 상기 화학식 4d로 표시되는 아세탈 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 레티놀의 축합 반응에서는, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 또는 TiCl_4 와 같은 무수 조건에서 쓸 수 있는 통상의 루이스 산을 촉매로 사용할 수도 있다. 이때 용매로는 디클로로메탄 (CH_2Cl_2) 또는 헥산이나 톨루엔과 같은 무수 비극성 용매를 사용하거나, 경우에 따라서는 디에틸에테르 또는 테트라히드 로푸란 (THF)과 같은 에테르계 무수 용매를 사용할 수 있다.

이상에서 설명한 바와 같은 제조방법에서 합성한 중간체 화합물 또는 목적 화합물들은 크로마토그래피와 재결정화와 같은 통상적인 방법에 의하여 분리 및 정제할 수 있다.

이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 다음의 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 레티놀의 합성

탄산칼륨 (8.88 g, 64.23 mmol)을 무수 메탄올 용액 60 mL에 녹아있는 레티놀 아세테이트 4.22 g (12.85 mmol)에 가한 후 질소 하에 빛과 수분을 차단한 가운데 상온에서 7시간 교반하였다. 반응 용액을 여과한 후 용매를 감압증류하여 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸아세테이트=4/1, v/v)로 분리하여 연노랑색의 목적화합물 1.01 g (수율 96%)을 얻었다.

실시예 2: 레티닐 3,4,5-트리스(*t*-부틸디메틸사일릴옥시)벤조에이트의 합성

질소를 충전한 둥근 바닥 플라스크에서 무수 디클로로메탄 용액 20 mL에 녹아있는 레티놀 1.50 g (5.24 mmol)에 3,4,5-트리스(*t*-부틸디메틸사일릴옥시)벤조산 (3.5 g, 6.80 mmol), 사이클로헥실카보디이미드(DCC) (1.5 g, 7.3 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)의 촉매량을 0 °C에서 순차적으로 가하였다. 질소 하에 빛과 수분을 차단한 가운데 반응액을 서서히 상온까지 승온시켜 15시간 교반하였다. 반응액을 여과한 후 용매를 감압증류하여 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 연노랑색의 목적화합물을 얻었다(수율 50%).

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(s, 2H), 7.00(dd, 1H, $J=15, 11.4\text{Hz}$), 6.28(d, 2H, $J=15.3\text{Hz}$), 6.10(t, 1H, 5.4Hz), 4.88(d, 2H, 6.8Hz), 2.01(t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.22(s, 6H), 1.04(s, 9 H), 0.98(s, 18 H), 0.27(s, 12 H), 0.17(s, 6 H); Anal. Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{Si}_3$ C, 69.17; H, 9.80. Found: C, 68.88; H, 9.42

실시예 3: 레티닐 3,4,5-트리하이드록시벤조에이트 (화합물번호 1)의 합성

질소 충전되고 빛이 차단된 둥근 바닥 플라스크에 무수 THF로 녹인 레티닐 3,4,5-트리스(*t*-부틸디메틸사일릴옥시)벤조에이트에 테트라하이드로푸란(THF)에 녹아 있는 1.0 M 테트라부틸암모늄 플로라이드(TBAF) 용액을 가하여 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용매를 감압증류하여 제거한 후에 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다 (수율 82%).

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.28(s, 2H), 7.05(dd, 1H, $J=15, 11.4\text{Hz}$), 6.18(d, 2H, $J=15.3\text{Hz}$), 5.98(t, 1H, 5.4Hz), 4.73(d, 2H, 6.8Hz), 2.01(t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.08(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_5$ C, 73.94; H, 7.81. Found: C, 69.84; H, 6.92

실시예 4: 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트의 합성

질소를 충전한 둥근바닥 플라스크에 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 (6.5 mmol)을 넣고, 여기에 증류된 아세톤 (7.0 mL)을 넣어 녹였다. 이 용액에 트리에틸아민 (9.4 mmol)과 클로로아세트나이트릴 (9.4 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하며 환류시켰다. 반응 종결 후 용매를 감압 하에서 제거하고 pH 4 완충액을 가하고 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 포화된 소금물로 여러 번 세척하고 무수 나트륨설페이트로 건조한 다음, 감압 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 화합물을 얻었다 (수율 90%).

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.28(bs, 1H), 7.40(d, 1H, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=12.6\text{ Hz}$), 6.86(t, 1H, $J=12.6\text{ Hz}$), 4.98(s, 2H), 3.90(s, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76. found: C, 57.65; H, 4.92; N, 5.55.

실시예 5: 시아노메틸 2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2-하이드록시-5-메톡시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.28(bs, 1H), 7.38(d, 1H, $J=11.8\text{ Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=11.8\text{ Hz}$), 6.57(t, 1H, $J=11.8\text{ Hz}$), 4.98(s, 2H), 3.90(s, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76. found: C, 55.41; H, 3.88; N, 5.32.

실시예 6: 시아노메틸 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2-하이드록시-6-메톡시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.28(bs, 1H), 7.40(d, 1H, $J=12.6$ Hz), 7.07(d, 1H, $J=12.6$ Hz), 6.86(t, 1H, $J=12.6$ Hz), 4.98(s, 2H), 3.90(s, 3H); Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76. found: C, 57.48; H, 5.12; N, 6.11.

실시예 7: 시아노메틸 2,3-디하이드록시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2,3-디하이드록시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.72(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.43(dd, 1H, $J=15.2$, 7.4 Hz), 6.38(d, 7.4 Hz, 1H), 4.92(s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25. found: C, 55.44; H, 3.72; N, 6.73.

실시예 8: 시아노메틸 2,4-디하이드록시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2,4-디하이드록시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.72(d, 1H, $J=15.8$ Hz), 6.43(dd, 1H, $J=15.8$, 7.2 Hz), 6.38(d, 7.2 Hz, 1H), 4.92(s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25. found: C, 53.46; H, 3.08; N, 5.21.

실시예 9: 시아노메틸 2,5-디하이드록시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2,5-디하이드록시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(s, 1H), 6.95(dd, 1H, $J=15.2$ Hz, 7.4 Hz), 6.82(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 4.92(s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25. found: C, 55.44; H, 3.27; N, 6.25.

실시예 10: 시아노메틸 2,6-디하이드록시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2,6-디하이드록시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.28(t, 1H, $J=10.2$ Hz), 6.45(d, 2H, $J=10.2$ Hz), 4.88(s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25. found: C, 54.34; H, 2.99; N, 5.88.

실시예 11: 시아노메틸 1,4-디하이드록시-2-나프토에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 1,4-디하이드록시-2-나프토산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.44(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 8.26(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.60(t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55(t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.18(s, 1H), 4.92(s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$: C, 64.20; H, 3.73; N, 5.76. found: C, 65.20; H, 3.33; N, 4.65.

실시예 12: 시아노메틸 5-아세트아미노-2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 5-아세트아미노-2-하이드록시-3-메톡시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.12(s, 1H), 7.52(d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.39(d, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.98(s, 2H), 3.92(s, 3H), 2.18(s, 3H), Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 54.55; H, 4.58; N, 10.60 found: C, 53.95; H, 4.17; N, 6.33.

실시예 13: 시아노메틸 2,6-디하이드록시-4-메톡시벤조에이트의 합성

상기 실시예 4에 따른 제조방법으로 수행하되, 2-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 2,6-디하이드록시-4-메톡시벤조산을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.15(s, 2H), 4.88(s, 2H), 3.73(s, 3H).

실시예 14: 레티닐 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 (화합물번호 2)의 합성

오븐에서 완전 건조하여 질소를 충전한 둥근 바닥 플라스크에 레티놀과 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 (23.5 mg, 0.13 mmol), 탄산칼륨 (0.7 mg, 0.005 mmol)을 넣고, *N,N*-디메틸아세트아미드 (1.5 mL)에 녹였다. 반응 혼합물을 90 °C로 1 시간 동안 가열하고 반응이 종결되면 소금물을 가하여 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 나트륨설페이트로 건조한 다음 감압에서 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 레티닐 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트를 얻었다 (수율 25%).

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.17(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.86(t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.62(dd, 1H, $J=15.2$, 7.8 Hz), 6.30(d, 1H, $J=7.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.90(s, 3H), 2.01(t, 1H, $J=3.6$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 77.03; H, 8.31. found : C, 74.98 H, 9.03.

실시예 15: 레티닐 2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트 (화합물번호 3)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.17(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.86(t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.62(dd, 1H, $J=15.2$, 7.8 Hz), 6.30(d, 1H, $J=7.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.90(s, 3H), 2.01(t, 1H, $J=3.6$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 77.03; H, 8.31. found: C, 76.73 H, 8.873.

실시예 16: 레티닐 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트 (화합물번호 4)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.30(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.17(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.86(t, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.62(dd, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.30(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=5.8$ Hz), 3.90(s, 3H), 2.01(t, 1H, $J=5.8$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 77.03; H, 8.31. found: C, 74.73 H, 7.94.

실시예 17: 레티닐 2,3-디하이드록시벤조에이트 (화합물번호 5)의 합성

상기 실시예 11에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2,3-디하이드록시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.62(dd, 1H, $J=15.8$ Hz), 6.30(d, 1H, $J=15.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.01(t, 1H, $J=7.4$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 76.74; H, 8.11. found: C, 76.47; H, 7.88.

실시예 18: 레티닐 2,4-디하이드록시벤조에이트 (화합물번호 6)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2,4-디하이드록시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.72(d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.43(dd, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.62(dd, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.38(d, 1H), 6.30(d, 1H, $J=7.4$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=5.6$ Hz), 2.01(t, 1H, $J=4.8$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 76.74; H, 8.11. found: C, 76.49; H, 7.90.

실시예 19: 레티닐 2,5-디하이드록시벤조에이트 (화합물번호 7)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2,5-디하이드록시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.63(s, 1H, $J=14.8$ Hz), 7.34(dd, 1H, $J=14.8$, 8.6 Hz), 7.09(d, 1H), 6.62(dd, 1H, $J=14.8$ Hz), 6.30(d, 1H, $J=6.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H), 2.01(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 76.74; H, 8.11. found: C, 75.29; H, 7.59.

실시예 20: 레티닐 2,6-디하이드록시벤조에이트 (화합물번호 8)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2,6-디하이드록시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.28(t, 1H, $J=14.8$ Hz), 6.62(dd, 1H, $J=14.8$ Hz), 6.45(d, 2H, $J=14.8$ Hz), 6.30(d, 1H, $J=14.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.01(t, 1H, $J=7.8$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 76.74; H, 8.11. found: C, 75.20; H, 5.19.

실시예 21: 레티닐 1,4-디하이드록시-2-나프토에이트 (화합물번호 9)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 1,4-디하이드록시-2-나프토에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.44(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.26(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.60(t, 1H, $J=14.8$ Hz), 7.55(t, 1H, $J=14.8$ Hz), 7.18(s, 1H), 6.62(dd, 1H, $J=14.8$, 8.8 Hz), 6.30(d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.73(t, 1H), 4.99(d, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.01(t, 1H, $J=4.7$ Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H); Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 78.78; H, 7.68. found: C, 78.55; H, 8.22.

실시예 22: 레티닐 5-아세트아미노-2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 (화합물번호 10)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 5-아세토아미노-2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.10(s, 1H), 7.48(d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.35(d, 1H, *J*=2.4 Hz), 6.67(dd, 1H, *J*=17.1, 14.1 Hz), 6.30(d, 1H, *J*=6.8 Hz), 5.73(t, 1H, 7.2 Hz), 4.99(d, 2H, *J*=6.8 Hz), 4.87(d, 2H), 3.92(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.01(t, 1H, *J*=6.0 Hz), 1.962(s, 3H), 1.960(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.60(m, 4H), 1.46(m, 3H), 1.03(s, 6H). Anal. Calcd for C₃₀H₃₉NO₅: C, 72.99; H, 7.96; N, 2.84 found: C, 70.93; H, 5.48; N, 2.10

실시예 23: 레티닐 2,6-디하이드록시-4-메톡시벤조에이트 (화합물번호 11)의 합성

상기 실시예 14에 따른 제조방법으로 수행하되, 시아노메틸 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 대신에 시아노메틸 2,6-디메톡시-4-메톡시벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.64(d, 1H, *J*=15, 11.1Hz), 6.27(d, 1H, 15Hz), 6.15(s, 2H), 5.60(t, 2H, 7.2Hz), 4.74(d, 2H, 7.2Hz), 3.71(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.02(t, 1H, 6.0Hz), 1.96(s, 3H), 1.89(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.62(m, 4H), 1.55(s, 1H), 1.45(m, 3H), 1.02(s, 6H)

상기 실시예에서 합성된 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 다음 표 1과 같다.

[표 1]

화합물	Ar	화합물	Ar	화합물	Ar
화합물 번호 1		화합물 번호 2		화합물 번호 3	
화합물 번호 4		화합물 번호 5		화합물 번호 6	
화합물 번호 7		화합물 번호 8		화합물 번호 9	
화합물 번호 10		화합물 번호 11			

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화하여 피부주름 개선 및 예방, 또는 피부미백을 위한 의약품 또는 화장품으로 제조하는 것이 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

제제 1 : 정제(직접 가압)

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, Crospovidone USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 경구투여용 정제로 만들었다.

제제 2 : 정제(습식 조립)

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 경구투여용 정제로 만들었다.

제제 3 : 분말과 캡슐제

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채워, 경구투여용 캡슐제를 만들었다.

제제 4 : 화장수

95% 에탄올 8 g에 폴리비닐피롤리돈 0.05 g, 올레일알콜 0.1 g, 폴리옥시에틸렌모노올레이트 0.2 g, 파라옥시안식향산 메틸에스테르 0.1 g, 향료 0.2 g, 색소 적정량을 혼합하여 용해하였다. 별도의 용기에서 활성성분 0.05 g, 글리세린 5 g을 정제수 85.33 g에 용해하였다. 상기에서 준비된 두 용액을 혼합 교반하여 화장수를 만들었다.

제제 5 : 화장용 크림

세틸알코올 2.0 g, 글리세릴모노스테아레이트 1.5 g, 부틸메톡시디벤조일메탄 1 g, 세테아릴알코올 1 g, 하이드로게네이티드 레시틴 1.5 g, 마카다미아 오일 2.0 g, 스쿠알란 6.0 g, 사이크로메치콘 2.0 g, 에틸헥실메톡시신나메이트 1.0 g, 및 정제수 적정량을 유상탱크에 넣고 75 °C에서 교반 용해하였다. 디-판테놀 0.05 g, 메틸파라벤 0.2 g, 디소듐 이디티에이 0.05 g, 1,3-부틸렌글리콜 8.0 g, 트리에탄올아민 0.1 g, 및 정제수를 수상탱크에 넣고 75 °C에서 교반 용해하였다. 상기에서 준비한 유상 용액과 수상 용액을 혼합 교반하였다. 혼합용액에 메틸셀룰로오스 0.05 g과 카보머 0.1 g이 포함된 용액을 주입하고 균질 혼합, 진공 탈포하면서 55 °C로 냉각하였다. 여기에 활성물질 0.05 g을 정제수로 용해시켜 첨가하고 균질 분산한 후 상온으로 냉각하여 화장용 크림을 만들었다.

한편, 다음의 실험예에서는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체에 대하여 콜라젠 합성능 및 멜라닌 생성 저해능을 각각 확인하였다.

실험예 1: 콜라젠 합성능 (Collagen Assay) 시험

섬유아세포 (fibroblast)를 과중 (seeding)하여 90 % 정도로 발전할 때까지 배양하였다. 이를 PBS (phosphate buffered saline)로 한번 씻어낸 후, 시험물질을 10^{-4} M 농도로 처리하고 24 시간 CO₂ 배양기에서 배양하였다. 이들의 상층액을 떼내어 프로콜라젠형 (I) EIISA 키트 (procollagen type (I) EIISA kit)를 이용하여 프로콜라젠 (procollagen)의 증감여부를 확인하였으며, 그 결과는 다음 표 2에 나타내었다. 다음 표 2의 시험결과에서 합성능은 비처리군을 100으로 하여 대비한 것이다.

[표 2]

시험물질	mw	세포독성, IC ₅₀	콜라젠 합성능
레티놀	286.45	0.05 mM	155.6
레티닐 살리실레이트	406.56	0.027~0.057 mM	125.7
레티닐 아세틸살리실레이트	448.59	0.057~0.115 mM	134.1
화합물 번호 1	438.56	0.027~0.057 mM	157.8
화합물 번호 2	436.58	0.027~0.057 mM	164.8
화합물 번호 3	436.58	0.057~0.115 mM	125.3
화합물 번호 4	436.58	0.23 mM	118.0

화합물 번호 5	436.58	0.01 mM 이하	103.5
화합물 번호 6	422.56	0.12 mM	109.8
화합물 번호 7	422.56	0.014~0.028 mM	130.4
화합물 번호 8	422.56	0.014~0.034 mM	156.7
화합물 번호 9	472.62	0.42~0.85 mM	120.5
화합물 번호 10	493.63	1 mM 이상	116.3
화합물 번호 11	452.58	0.014~0.034 mM	152.4
시험 물질의 실험 농도는 0.0005 % (w/v) 임.			

상기 표 2의 결과로부터, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 콜라겐 합성 증진효과가 매우 우수함을 확인할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 신규 화합물은 0.0005 % (w/v) 농도에서 최대 64.78%의 증진효과를 보였는데, 이는 레티놀의 증진률 55.59%와 비교했을 때 월등하며 세포독성도 레티놀과 비슷하거나 월등함을 알 수 있다. 또한, 독일특허공개공보 제4415204호에 항염증제로 개시된 레티닐 살리실레이트 또는 레티닐 아세틸살리실레이트에 비교하여서도 콜라겐 합성능이 우수함을 알 수 있다.

실험예 2: 멜라닌 생성저해 시험.

위의 멜라닌 생성세포인 B-16 멜라노머 세포의 배양액에 각각의 시험물질을 첨가하여 3일간 배양한 후 세포들을 트립신(Trypsin)으로 처리하고, 배양 용기로부터 떼어내 원심 분리한 후, 멜라닌을 추출하였다. 추출된 멜라닌에 수산화 나트륨 용액(1N 농도) 1 mL를 가하여 약 10 분 동안 끓여 멜라닌을 녹이고, 분광 광도계로 흡광도를 측정하여 생성된 멜라닌의 양을 단위 세포 수당의 흡광도를 나타내는 방법으로 실험을 수행하였다. 이와 같은 실험을 3회 반복하고 그 평균값을 사용하여 대조군에 대한 상대적인 멜라닌 생성량을 저해율(%)로 계산하고, 그 결과를 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

시험물질	멜라닌 생성저해율 (%)
레스베라트롤 (Resveratrol)	32.7
레티닐 살리실레이트	10.2
레티닐 아세틸살리실레이트	8.4
화합물 번호 2	7.1
화합물 번호 3	9.7
화합물 번호 4	9.1
화합물 번호 5	34.4
화합물 번호 6	13.5
화합물 번호 7	31.1
화합물 번호 8	36.5
화합물 번호 9	5.8
화합물 번호 10	B-16 멜라노머 세포독성 극심
화합물 번호 11	33.1
시험 물질의 실험 농도는 0.001 % (w/v) 임.	

상기 표 3의 결과로부터, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 멜라닌 생성 저해 효과가 매우 우수함을 확인할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 신규 화합물은 0.001 % (w/v) 농도에서 최대 36.53 %의 멜라닌 생성 저해효과를 보였는데, 이는 멜라닌 생성 저해 효과가 우수한 것으로 알려져 있는 레스베라트롤(Resveratrol)의 저해효과 32.74 %와 비교했을 때 손색이 없음을 알 수 있다.

발명의 효과

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체는 콜라겐 합성능 및 멜라닌 생성저해능이 우수하므로 여드름, 건선 등과 같은 피부질환에 의한 주름살, 주근깨, 기미 등 피부노

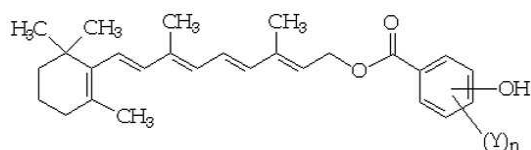
화의 예방, 개선 및 치료와 피부미백에 사용될 수 있다. 특히 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 세포독성이 현저하게 낮고 우수한 안정성을 나타내면서도 유효농도가 낮아 저 농도에서 효능을 극대화시킬 수 있는 장점이 있으므로 피부노화 예방 및 개선을 위한 화장품 및 여드름, 건선 등 피부질환의 치료 의약품 첨가제로서 효과적이고 편리하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, Y는 하이드록시기, 탄소수 1 내지 6의 알콕시기, 아민기, 또는 탄소수 1 내지 6의 아실아미노기를 나타내고, n은 치환기 Y의 개수로서 1 내지 4의 정수를 나타내고, 또는 서로 이웃하는 치환기 Y가 서로 결합하여 6각형의 융합고리(fused ring)를 형성할 수도 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이

레티닐 3,4,5-트리하이드록시벤조에이트,

레티닐 2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트,

레티닐 2-하이드록시-5-메톡시벤조에이트,

레티닐 2-하이드록시-6-메톡시벤조에이트,

레티닐 2,3-디하이드록시벤조에이트,

레티닐 2,4-디하이드록시벤조에이트,

레티닐 2,5-디하이드록시벤조에이트,

레티닐 2,6-디하이드록시벤조에이트,

레티닐 1,4-디하이드록시-2-나프토에이트,

레티닐 5-아세트아미노-2-하이드록시-3-메톡시벤조에이트 및

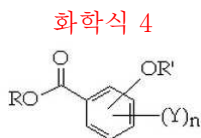
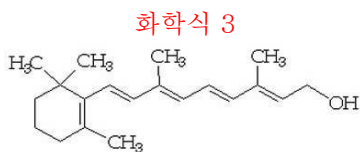
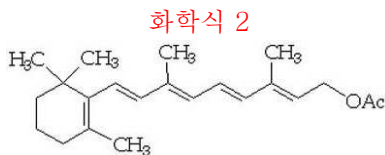
레티닐 2,6-디하이드록시-4-메톡시벤조에이트

중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

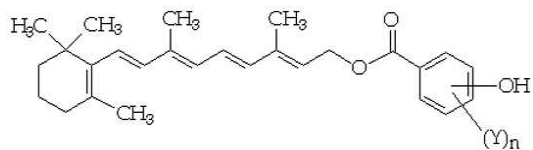
청구항 3.

a) 다음 화학식 2로 표시되는 레티닐 아세테이트를 비누화 반응하여, 다음 화학식 3으로 표시되는 레티놀을 합성하는 과정과,

b) 화학식 3으로 표시되는 레티놀을 다음 화학식 4로 표시되는 벤조산 유도체와 축합반응하여, 다음 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체를 제조하는 과정을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법:



[화학식 1]

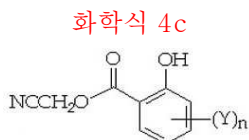


상기에서, Y 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같고, R은 수소원자 또는 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 이며, R'은 수소원자, 또는 보호기이다.

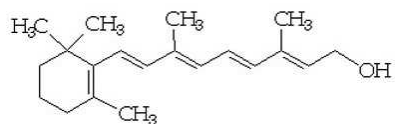
청구항 4.

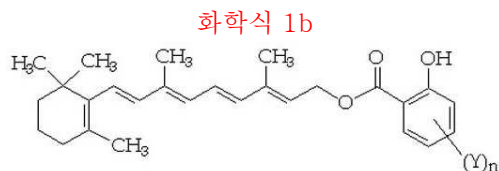
제 3 항에서 있어서,

다음 화학식 4c로 표시되는 화합물과 다음 화학식 3으로 표시되는 레티놀과 축합반응시켜 올소 (ortho) 위치에 하이드록시기가 치환된 다음 화학식 1b로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법:



[화학식 3]





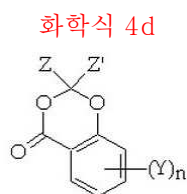
상기에서, Y 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 5.

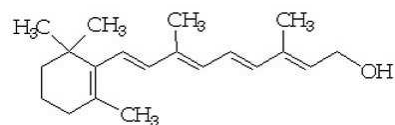
제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 축합반응은 염기 조건에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6.

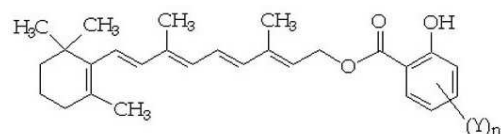
다음 화학식 4d로 표시되는 아세탈 화합물과 다음 화학식 3으로 표시되는 레티놀과 축합반응시켜, 올소 (ortho) 위치에 하이드록시기가 치환된 다음 화학식 1b로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체를 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법:



[화학식 3]



[화학식 1b]



상기에서, Y 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같고, Z 및 Z'는 각각 수소원자, 또는 전기음성기를 나타낸다.

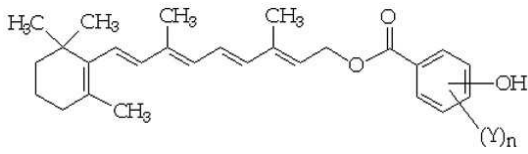
청구항 7.

제 6 항에 있어서, 상기 축합반응은 염기 또는 루이스 산 조건에서 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8.

다음 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체가 포함된 것을 특징으로 하는 주름개선 및 예방제 :

[화학식 1]

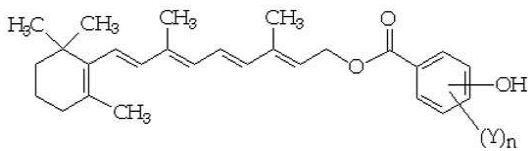


상기에서, Y 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 9.

다음 화학식 1로 표시되는 레티닐 폴리하이드록시벤조산 에스터 유도체가 포함된 것을 특징으로 하는 피부미백제 :

[화학식 1]



상기에서, Y 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.