(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월04일
(11) 등록번호 10-1282465
(24) 등록일자 2013년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 7/02 (2006.01) *C07D 309/10* (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7015413
(22) 출원일자(국제) 2009년12월02일
심사청구일자 2011년07월04일
(85) 번역문제출일자 2011년07월04일
(65) 공개번호 10-2011-0091586
(43) 공개일자 2011년08월11일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2009/052378
(87) 국제공개번호 WO 2010/063953
국제공개일자 2010년06월10일
(30) 우선권주장
0858216 2008년12월03일 프랑스(FR)
61/121,274 2008년12월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20040048785 A1
전체 청구항 수 : 총 17 항

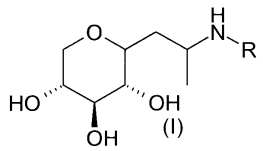
(73) 특허권자
로레알
프랑스공화국, 파리 F-75008, 뤼 르와이얄 14
(72) 발명자
달꼬 마리아
프랑스 에프-78000 베르사유 아브뉘 드 파리 20
카베짜 알레상드르
프랑스 에프-93320 파빌롱 수 부아 알레 뒤 봉 페쉐르 14
(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 이현송

(54) 발명의 명칭 **신규한 아미노 C-자일로시드 화합물 및 이의 화장료로서의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 신규한 화합물에 관한 것으로서,



여기에서, R은

- C_2~C_{18}의 알킬 라디칼, 또는

- $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼이고, 여기에서

R_1은 H 또는 C_1~C_6의 알킬 라디칼이며,

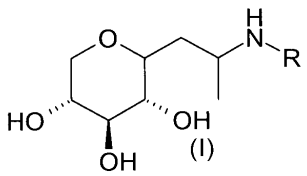
R_2는 선형의 C_1~C_6 알킬 라디칼, 환형의 C_3~C_6의 알킬 라디칼, 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼이고,

또한 상기 화합물을 포함하는 화장료 조성물, 및 피부의 노화의 징후를 예방 및 미용적으로 처치하기 위한 상기 화합물을 포함하는 화장료 조성물의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 광학 이성질체:



여기에서 R은

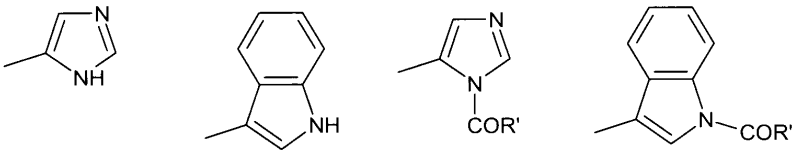
- 선형의 C_2~C_{18} 알킬 라디칼, 또는

- 환형의 C_3~C_{18} 알킬 라디칼, 또는

- 분지형의 C_3~C_{10} 알킬 라디칼, 또는

- $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼이고, 여기에서

R_1은 H 또는 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타내고, 상기 라디칼에 대하여 선택적으로 (i) =NH, $-NH_2$, -NHR', $-NR'_2$, =O, -OH, -OR', -SH, -SR', COOR', 페닐, OH 또는 OR'로 치환된 페닐,



에서 선택된 적어도 하나의 기로 치환되거나, (ii) -NH-, -N(COR')- 또는 -S- 기로 방해되거나, 또는 (iii) 상기 (i)과 같이 치환되고 상기 (ii)와 같이 방해될 수 있으며,

R'은 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타내고;

R_2는 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타냄.

청구항 2

제1항에 있어서, R은

- 선형의 C_2~C_{16} 알킬 라디칼, 또는

- $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼이고, 여기에서 R_1은 -OH, COOR' 또는 페닐기, 또는 OH로 치환된 페닐기로 선택적으로 치환된, 선형의 C_1~C_4 또는 분지형 C_3~C_4 알킬 라디칼을 나타내며, R' 은 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼 또는 분지형의 C_3~C_4 라디칼을 나타내고;

R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 또는 분지형의 C_3~C_4 라디칼을 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R은

- 선형의 C_2~C_{16} 알킬 라디칼, 또는

- $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내고, 여기에서 R_1은 -OH기, 벤질 라디칼, 하이드록시벤질 라디칼, 또는 $-CH_2-COOR'$ 라디칼로 선택적으로 치환된, 선형의 C_1~C_2 또는 분지형의 C_3~C_4 알킬 라디칼을 나타내며, R' 은 선형의 C_1~C_4 알

킬 라디칼을 나타내는 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 다음의 화합물로부터 선택되는 화합물, 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 광학 이성질체:

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시프로피온산의 에틸 에스테르;

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-메틸부탄산의 에틸 에스테르;

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-1,4-뷰테인다이오산의 디에틸 에스테르;

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시부탄산의 메틸 에스테르;

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-페닐프로피온산의 에틸 에스테르;

- 1-[2-(도데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스;

- 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산의 에틸 에스테르;

- 1-[2-(헥사데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스;

- 1-[2-(옥틸아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스;

- 1-[2-(헥실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스; 및

- 1-[2-(프로필아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스.

청구항 5

제1항 또는 제2항에서 정의된 화학식 (I)의 하나 이상의 화합물을 생리학적으로 허용가능한 매질에 포함하는 화장료 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 화합물 (I)의 화합물은 단독으로 또는 혼합물로서, 조성물 전체 중량에 대하여 0.01중량% 내지 10중량%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 생리학적으로 허용가능한 매질은 물; 유기 용매; 탄화수소계 오일, 실리콘 오일, 플루오로 오일, 왁스, 안료, 충전제, 염료, 계면활성제, 유화제, 화장료 또는 피부학적 활성제, 자외선 차단제, 필름 형성 중합체, 친수성 또는 친유성 겔화제, 증점제, 방부제, 향료, 살균제, 냄새 흡수제(odor absorber) 및 항산화제로부터 선택된 하나 이상의 화장료 보조제를 포함하는 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 생리학적으로 허용가능한 매질은 탈피제(desquamating agent); 보습제; 미백제(depigmenting agent) 또는 전색소침착제(propigmenting agent); 항당화제(anti-glycation agent); 일산화질소합성효소 억제제(NO-synthase inhibitor); 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극, 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 예방, 또는 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하고 분해를 예방하는 제제; 섬유아세포, 각질형성세포, 또는 이들 모두의 증식을 자극 또는 각질형성세포 분화를 자극하는 제제; 근이완제, 피부 탈수축제(dermo-decontracting agent), 또는 이들 모두; 긴장제(tensioning agent); 방오제(anti-pollution agent), 자유라디칼 스캐빈저, 또는 이들 모두; 미소순환에 작용하는 제제; 세포의 에너지 대사에 작용하는 제제; 및 이의 혼합물로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 조성물은 피부 노화의 외부 징후를 예방하는 항노화 조성물의 형태인 조성물.

청구항 10

제6항의 화장료 조성물을 피부에 적용하는 것을 포함하는, 피부의 비치료적 화장료 처치 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 조성물은 노화된 피부, 주름진 피부, 또는 노화되고 주름진 피부에 적용되는 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 피부의 견고함을 개선시키기 위해 사용되는 화장료 조성물.

청구항 13

제6항에 있어서, 피부 노화의 징후를 예방, 미용적으로 처치, 또는 예방 및 미용적으로 처치하기 위해 사용되는 화장료 조성물.

청구항 14

제6항에 있어서, 상기 양이 조성물 전체 중량에 대하여 0.1중량% 내지 5중량%인 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 양이 조성물 전체 중량에 대하여 0.5중량% 내지 3중량%인 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서, 상기 유기 용매가 C_1-C_6알콜 및 C_2-C_{10}카르복실산 에스테르로부터 선택되는 조성물.

청구항 17

제6항에 있어서, 피부 노화의 외부 징후를 예방하는 관리용 조성물의 형태인 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 아미노 C-자일로시드 유도체, 특히 이를 포함하는 조성물, 특히 화장료 조성물 및 피부 노화를 예방하는 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 여성 및 남성은 현재 가능한한 오래 젊게 보이기를 원하는 경향이 있고 따라서 피부 노화의 징후, 특히 주름살 및 잔주름이 반영된 노화의 징후를 약화시키는 것을 찾는다. 이러한 점에서, 매체 및 패션계는 젊은 피부의 징후인 가능한한 오래 피부를 환하게 하고 주름살이 없는 상태를 유지하도록 하는 제품에 관하여 보고하며, 이는 신체적 외모가 정신 및/또는 의욕에 작용하기에 더욱 그렇다.

[0003] 지금까지, 주름살 및 잔주름은 피부에 작용하는 활성제를 포함하는 화장료 제품을 사용하여, 예를 들어 세포 재생을 개선시킴으로써 또는 대안적으로 피부 조직을 구성하는 탄력 섬유의 합성을 촉진시키거나 탄력 섬유의 분해를 예방함으로써 처치하였다.

[0004] 인간의 피부는 2가지 조직, 즉 표면 조직인 표피와 심부 조직인 진피로 이루어짐이 알려져 있다.

[0005] 자연적인 인간 표피는 주로 3가지 타입의 세포, 즉 대부분을 형성하는 각질형성세포(keratinocyte), 멜라노사이트 및 랑게르한스세포로 이루어진다. 이들 세포 타입의 각각은 각각의 기능 때문에 피부에 의하여 신체에서 필수적인 역할, 특히 “장벽 기능”으로 알려진 외부 공격(기후, 자외선, 담배 등)에 대하여 신체를 보호하는 역할에 기여한다.

[0006] 진피는 고체 지지체를 표피에 제공한다. 이는 또한 표피의 공급 요소이다. 이는 주로 섬유아세포 및 주로 콜라겐, 엘라스틴 및 기질(ground substance)로서 알려진 물질로 이루어지는 세포외 기질로 이루어진다. 이들 성분은 섬유아세포가 합성한다. 또한 백혈구, 비만세포 또는 조직 대식세포도 진피에서 발견된다. 마지막으로, 혈관 및 신경 섬유는 진피를 통과한다.

[0007] 진피의 세포외 기질은 여러 가지의 주요 패밀리에 속하는 단백질, 즉 콜라겐, 콜라겐 이외의 매트릭스 당단백질(피브로넥틴, 라미닌), 엘라스틴 및 프로테오글리칸으로 이루어진다. 또한 유리형(즉, 단백질에 결합되지 않음)의 글리코사미노글리칸도 진피의 세포외 기질에서 발견된다.

[0008] 이제 기능적인 조직이 생기게 하도록 특정한 상호작용이 단백질의 이렇게 다양한 부류 사이에 존재함이 잘 확립되어 있다.

[0009] 또한 세포외 틈(마이크로매트릭스(micromatrix))이 표피에 존재한다. 이 틈은 세포 조직 재생 및/또는 유지에서 매우 중요한 기능적인 역할을 한다.

[0010] 프로테오글리칸은 글리코사미노글리칸으로 알려진 다당류 측쇄가 매우 많이 부착된 분지형의 중심 단백질 본체(trunk), 또는 단백질 네트워크로 이루어지는 복합 거대분자이다.

[0011] 본 출원의 나머지 부분에서, 약어 PG는 프로테오글리칸을 의미하고, 약어 GAG는 글리코사미노글리칸을 의미하는 것으로 사용될 것이다.

[0012] GAG는 다량의 물을 보유하는 용량, 탄수화물 성질 및 다수의 음성 전하에서 유래하는 산 특징 때문에 산성 뮤코다당이라고 오랫동안 지칭되었다.

[0013] 따라서, GAG의 극성은 GAG를 암시적으로 조직 수화와 같은 특정 생물학적 기능, 양이온의 결합 또는 이온 여과 장벽의 역할에 참여하게 한다.

[0014] PG 및 GAG는 진피 및 표피에서의 다양한 세포, 즉 섬유아세포, 각질형성세포 및 멜라노사이트가 합성한다.

[0015] 섬유아세포는 주로 콜라겐, 콜라겐 이외의 매트릭스 당단백질(피브로넥틴, 라미닌), GAG, 프로테오글리칸 및 엘라스틴을 합성한다. 각질형성세포는 대부분 황산화 GAG(sulfated GAG) 및 히알루론산을 합성하지만, 반면 멜라노사이트는 명백하게 히알루론산을 생성하지 않는다.

[0016] GAG가 PG로 혼입될 때, GAG는 항상 헥소사민(글루코사민 또는 갈락토사민) 및 다른 단당류(글루쿠론산, 이두론산 또는 갈락토오스)를 포함하는 염기성 이당류의 반복단위로 이루어지는 선형 사슬 형태이다. 글루코사민은 N-황산화 또는 N-아세틸화되어 있다. 한편, 갈락토사민은 항상 N-아세틸화되어 있다. 게다가, 헥소사민, 우론산 및 갈락토오스에 O-결합된 황산기(sulfate group)가 있을 수 있다.

[0017] GAG의 강한 음이온성 성질은 헥수론산(글루쿠론산 및 이두론산) 내 카르복시기의 존재 및 O-결합 및 N-결합된 황산기의 존재로 설명된다.

[0018] 주된 GAG는 히알루론산 또는 히알루로난(hyaluronan, HA), 헤파란 황산(HS), 헤파린(HP), 콘드로이친, 황산콘드로이친(CS), 콘드로이친 4-황산염 또는 황산콘드로이친 A(CSA), 콘드로이친 6-황산염 또는 황산콘드로이친 C(CSC), 황산데르마탄 또는 황산콘드로이친 B(CSB) 및 황산케라탄(KS)(우론산의 자리에 갈락토오스가 존재한다는 점에서 다른 글리코사미노글리칸과 다름)이다.

[0019] 프로테오글리칸(PG)는 폴리펩티드 사슬(담체 단백질 또는 코어 단백질이라고 지칭됨) 상에 수개의 GAG 사슬이 앵커링(anchoring)되어 형성된다.

[0020] 또한 GAG는 세포외 기질에 유리형, 즉 매트릭스 단백질에 결합되지 않은 형태로 존재할 수 있으며, 이는 특히 히알루론산의 경우일 때이다.

[0021] PG가 합성될 때, GAG는 이러한 앵커링 구조로부터 중합된다.

[0022] GAG의 합성은 소포체의 막 및 골지체의 막에 인접한 매우 구체적인 효소(트랜스퍼라아제, 에피머라아제, 술포트랜스퍼라아제)의 조정되고 협력된 작용을 요구한다. 또한 사슬을 따른 다수의 생화학 반응(N-탈아세틸화, N- 및 O-황산화, 에피머화)은 균일하지 않은 방식으로 염기 유닛의 2개의 구성 단당류를 변경한다. 하나의 황산헤파란 사슬에서 다른 것으로, 예를 들어 O-황산화의 글루쿠론산/이두론산 비율, 성질, 수 및 위치, 또한 N-황산화/O-황산화 비율은 서로 다를 수 있으며, 이는 잠재적으로 엄청난 구조적 다양성을 제공한다.

[0023] 일반적으로, PG의 생물학적 역할은 매우 다양하며, 기계적인 지지체(예를 들어 세르글리신(serglycin)) 또는 분자 여과 이온 장벽 역할(예를 들어, 사구체 기저막의 퍼레칸(perlecan) 및 바마칸(bamacan))의 수동적인 기능부터 세포 부착, 확산(spreading), 증식 및 분화 또는 형태발생(morphogenesis)에서 더 구체적인 효과, 또는 베타 글리칸 수용체 기능과 같은 PG-단백질 상호작용 또는 데코린(decorin)과 콜라겐의 상호작용의 매우 구체적인 효과에 걸쳐있다. 또한 그것은 다양한 성장인자의 조절된 방출에서 기본적인 역할을 한다.

[0024] 진피의 결합 조직의 한가지 역할은 동시에 정보 인터페이스(informative interface)를 형성하면서 외부 공격에 대하여 신체를 보호하는 것이다.

[0025] 그러나 이렇게 하기 위하여, 진피는 높은 유연성을 유지하면서 높은 기계적 강도를 가진다.

[0026] 진피의 강도는 콜라겐 섬유의 치밀한 네트워크로 제공되지만, 섬유의 보습, 분포 및 유연성을 제공함으로써 PG 및 히알루론산은 피부와 예를 들어 가죽 사이의 차이점을 만든다.

[0027] PG는 진피의 건조 중량의 0.5% 내지 2%를 구성하고, 콜라겐은 단독으로 진피의 80%까지에 해당한다.

[0028] 인간 피부에서 GAG 및 PG의 농도 및 분포는 나이에 따라 다르다.

[0029] 히알루론산 또는 히알루로난(HA)은 진피의 주요 GAG이고, GAG는 신체의HA 절반을 포함한다.

[0030] HA의 합성은 특히 원형질막(plasma membrane)의 내부면에 가까운 섬유아세포에 의해 실행된다. HA의 합성은 계속적으로 실행된다. 이러한 거대한 다당류(수백만 달톤)는 매우 높은 고유점성도를 가지며, 이는 초분자 복합체를 형성함으로써 결합 조직의 다양한 성분의 보습 및 집합을 보장한다.

[0031] 또한 진피로부터 처음 분리되었던 황산데르마탄(DS)은 피부에 매우 풍부하다. 황산데르마탄은 진피 GAG의 40% 내지 50%를 구성한다.

[0032] 이렇게 전문화된 세포외 기질의 발달에 기여하는 메커니즘과 평행하게, 연속적인 리모델링 과정이 존재하며, 상기 과정의 조절은 매트릭스의 단백질 성분의 합성과 분해 사이의 균형에 달려있다.

[0033] 매트릭스 프로테아제의 활성-불활성에 수반된 인자로서, 이제 수가지 패밀리의 매트릭스 프로테아제가 기술된다.

[0034] 자연노화 및/또는 일광노화 동안에, 진피 및 표피는 나이와 함께 피부의 탄력없음과 유연성의 상실로 반영되는 수많은 변형 및 분해를 겪는다.

[0035] 분해되는 성분(특히, 콜라겐 및 엘라스틴) 중에서, PG 및 GAG는 또한 악영향을 받는다. 구체적으로, 노화 동안, 섬유아세포 및 각질형성세포는 PG 및 GAG를 점점 적게 생성하고, PG 및 GAG의 합성은 불완전하게 된다. 이는 상당한 분열을 야기하는데, PG를 형성하는 단백질 주쇄 상으로 GAG의 증착은 비정상적이고, 이의 결과는 PG의 물에 대한 결합활성을 감소시켜 조직의 보습 및 긴장성(tonicity)을 감소시킨다.

[0036] 섬유아세포 및 각질형성세포에 의한 PG 및 GAG의 정상적인 생성의 복원은 피부의 보습력의 손실을 보상하는 방향으로 부분적으로 기여한다.

[0037] 따라서, 이러한 매트릭스의 분해는 피부 건조 및 유연성 상실의 현상에 기여한다.

[0038] 그러므로 피부에서 PG 및 GAG의 수준을 유지하도록 하는 효과가 있는 이용가능한 제품을 가지고, 따라서 특히 피부의 우수한 보습력과 우수한 유연성을 유지하는 것의 중요성은 진가를 인정받을 수 있다.

[0039] 섬유아세포 및/또는 각질형성세포에 의한 글리코사미노글리칸의 합성을 증가시키기 위하여 C-글리코시드 화합물을 사용하는 것은 WO 02/051828호에 공지되어 있다.

[0040] 출원인은 놀라우면서 예기치 않게 다른 아미노 C-글리코시드 유도체가 황산콘드로이친 및 황산 데르마탄과 같은 황산화 글리코사미노글리칸의 합성을 개선시킬 수 있음을 발견하였다.

[0041] 상기 아미노 C-글리코시드 유도체의 효과는 이미 공지된 C-글리코시드 화합물의 효과보다 더 크다. 상기 아미노 C-글리코시도 유도체는 피부의 표피 재생 및 견고함을 재생시키는 것에 대하여, 그리고 피부 노화의 징후를 보다 효과적으로 예방하는 것에 대하여 더 효과적이다. 또한 상기 아미노 C-글리코시드 유도체는 진피-표피 경계부(dermal-epidermal junction)의 구조에, 특히 진피와 표피 사이의 결합에 유리한 효과를 나타낸다.

[0042] 그러므로 이러한 신규 화합물은 피부 노화를 예방 및/또는 미용적으로 처치, 특히 피부 노화의 징후, 가장 특히 주름진 피부, 점탄성 또는 생체 역학적 특성의 해로운 변형을 보이는 피부, 조직의 결합에서 해로운 변형을 보이는 피부, 얇아진 피부 및/또는 표면 외관에서 해로운 변형을 보이는 피부와 관련된 피부 상의 징후를 특히 국소적으로 예방 및/또는 처치하도록 의도된, 화장료 또는 피부학적 조성물에서 특정하게 적용됨을 발견하였다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명에 따른 조성물은 보다 특히 피부의 신축성, 긴장성, 견고함, 유연성, 밀도 및/또는 탄력성을 유지 및/또는 회복시킬 수 있게 한다.

[0044] 표현 "피부의 생체 역학적 특성" 은 본원에서 피부의 신축성, 긴장성, 견고함, 유연성 및/또는 탄력성을 의미하는 것으로 의도된다.

[0045] 표현 "피부 노화의 징후" 는 본원에서 자연적인 및/또는 외부적인, 특히 일광 또는 호르몬에 의한 노화 때문에 피부의 외적 외관의 임의의 변형을 의미하는 것으로 의도되며, 이들 노화 중에서 다음을 구별하는 것이 가능하다:

[0046] - 주름진 피부, 이는 특히 주름살 및/또는 잔주름의 모양이 반영됨,

[0047] - 점탄성 또는 생체 역학적 특성의 해로운 변형을 보이는 피부, 또는 탄력성 및/또는 신축성 및/또는 견고함 및/또는 유연성 및/또는 긴장성의 부족을 나타내는 피부, 이는 특히 주름이 쪼글쪼글하거나, 탄력이 없거나 늘어진 피부 또는 처진 피부가 반영됨,

[0048] - 조직의 결합에서 해로운 변형을 보이는 피부,

[0049] -얇아진 피부

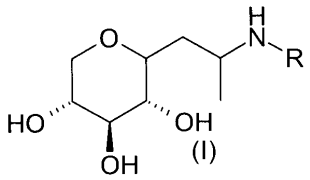
[0050] - 표면 외관에서 해로운 변형을 보이는 피부, 이는 특히 피부결, 예를 들어 거칠기의 해로운 변형이 반영됨.

[0051] 따라서 본 발명의 대상은 이하에서 정의되는 화학식 (I)의 신규한 아미노 C-글리코시드 화합물이다.

[0052] 또한 본 발명은 생리학적으로 허용가능한 매질에 적어도 하나의 이러한 화합물을 포함하는 화장료 또는 피부학적 조성물에 관한 것이다.

[0053] 그러므로 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 (I), 또한 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 광학 이성질체에 해당한다:

[0054] [화학식 I]

[0055] 

[0056] 여기에서 R은

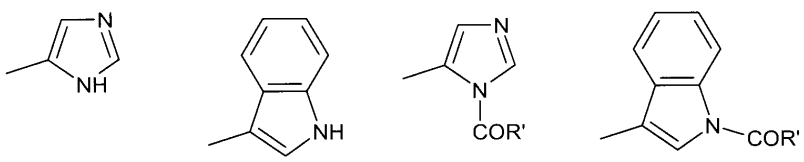
[0057] - 선형의 C_2~C_{18} 알킬 라디칼, 또는

[0058] - 환형의 C_3~C_{18} 알킬 라디칼, 또는

[0059] - 분지형의 C_3~C_{10} 알킬 라디칼, 또는

[0060] - $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼이고, 여기에서

[0061] R_1은 H 또는 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타내고, 상기 라디칼에 대하여 선택적으로 (i) =NH, $-NH_2$, -NHR', $-NR'_2$, =O, -OH, -OR', -SH, -SR', COOR', 페닐, OH 또는 OR'로 치환된 페닐,

[0062] 

[0063] 에서 선택된 적어도 하나의 기로 치환, 및/또는 (ii) -NH-, -N(COR')- 또는 -S- 기로 방해될 수 있으며,

[0064] R'은 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타내고;

[0065] R_2는 선형의 C_1~C_6, 환형의 C_3~C_6 또는 분지형의 C_3~C_6 알킬 라디칼을 나타낸다.

[0066] 본 발명의 문맥에서, 용어 "알킬" 은 포화 또는 불포화 탄화수소계 사슬을 의미한다. 본 발명의 실시에 적합한 알킬기 중에서, 특히 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 이차부틸(sec-butyl), 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실기를 언급할 수 있다.

[0067] 바람직하게, R은

[0068] - 선형의 C_2~C_{16} 알킬 라디칼, 또는

[0069] - $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼이고, 여기에서 R_1은 선택적으로 -OH, COOR' 또는 페닐기, 또는 OH로 치환된 페닐기로 치환된, 선형의 C_1~C_4 또는 분지형의 C_3~C_4 알킬 라디칼을 나타내며, R' 은 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 메틸 또는 에틸, 또는 분지형의 C_3~C_4 라디칼을 나타내고;

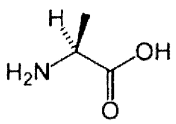
[0070] R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 메틸 또는 에틸, 또는 분지형의 C_3~C_4 라디칼을 나타낸다.

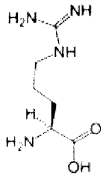
[0071] 바람직하게, R은

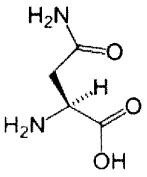
[0072] - 선형의 C_2~C_{16} 알킬 라디칼, 또는

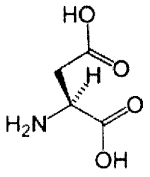
[0073] - $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내고, 여기에서 R_1은 선택적으로 -OH기, 벤질 라디칼, 하이드록시벤질 라디칼(특히 파라-하이드록시벤질), 또는 $-CH_2-COOR'$ 라디칼로 치환된, 선형의 C_1~C_2 또는 분지형의 C_3~C_4 알킬 라디칼을 나타내고, R' 는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 에틸을 나타낸다.

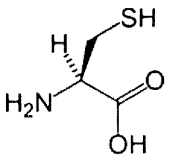
[0074] 다른 바람직한 구현예에서, R이 $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타낼 때, R_1은 화학식 $NH_2-CHR'_1-COOH$의 아미노산, 특히 다음으로부터 선택되는 아미노산의 잔기 R'_1 을 나타낸다:

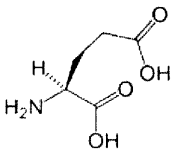

L-알라닌

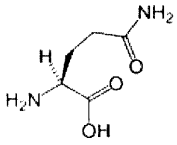

L-아르기닌

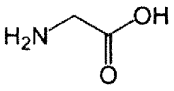

L-아스파라긴

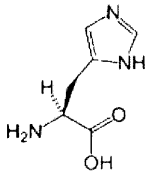

L-아스파르트산

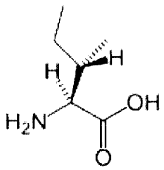

L-시스테인

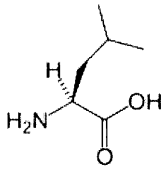

L-글루탐산

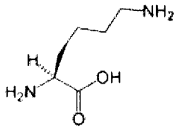

L-글루타민

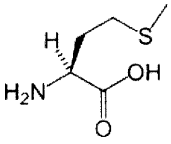

글리신

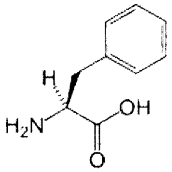

L-히스티딘

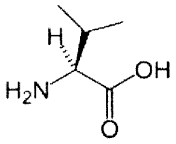

L-이소류신

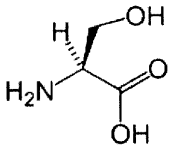

L-류신

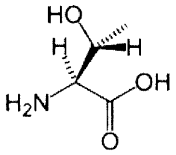

L-리신

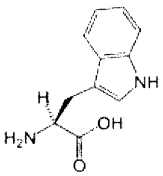

L-메티오닌

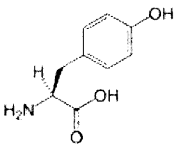

L-페닐알라닌


L-발린


L-세린


L-트레오닌


L-트립토판


L-티로신

[0075]

[0076] 보다 특히, 아미노산은 페닐알라닌(따라서 R_1은 $-CH_2-$페닐을 나타낼 수 있음), 트레오닌, 발린, 아스파르트산 또는 티로신일 수 있다.

[0077] 화학식 (I)의 화합물에 대하여, 바람직하게 이하에 기술된 의미를 가지는 것들이 사용된다:

[0078] 본 발명의 제1 구현예에 따르면, R은 선형의 C_2~C_{18} 알킬 라디칼을 나타낸다.

[0079] 본 발명의 제2 구현예에 따르면, R은 $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내며, 여기에서 R_1은 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼을 나타내고 R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 에틸을 나타낸다.

[0080] 본 발명의 제3 구현예에 따르면, R은 $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내며, 여기에서 R_1은 분지형의 C_3~C_4 알킬 라디칼을 나타내고 R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 에틸을 나타낸다.

[0081] 본 발명의 제4 구현예에 따르면, R은 $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내며, 여기에서 R_1은 벤질 라디칼을 나타내고 R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 에틸을 나타낸다.

[0082] 본 발명의 제5 구현예에 따르면, R은 $-CHR_1-COOR_2$ 라디칼을 나타내며, 여기에서 R_1은 벤질 라디칼을 나타내고 R_2는 선형의 C_1~C_4 알킬 라디칼, 특히 에틸을 나타낸다.

[0083] 특히 다음의 화합물이 언급될 수 있다.

【표 1】

Ex	R	R1	R2	명칭
1	CHR_1-COOR_2	$-CH_2OH$	$-C_2H_5$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시프로피온산의 에틸 에스테르, 특히 이의 염산염
2	CHR_1-COOR_2	이소프로필	$-C_2H_5$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-메틸부탄산의 에틸 에스테르, 특히 이의 염산염
3	CHR_1-COOR_2	$-CH_2CO_2Et$	$-C_2H_5$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-1,4-뷰테인다이오산의 디에틸 에스테르, 특히 이의 염산염
4	CHR_1-COOR_2	-CH(OH)Me	$-CH_3$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시부탄산의 메틸 에스테르, 특히 이의 염산염
5	CHR_1-COOR_2	$-CH_2Ph$	$-C_2H_5$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-페닐프로피온산의 에틸 에스테르, 특히 이의 염산염
6	$C_{12}H_{25}$	-	-	1-[2-(도데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스
7	CHR_1-COOR_2	$-CH_2(4-OH-Ph)$	$-C_2H_5$	2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산의 에틸 에스테르, 특히 이의 염산염

[0084]

8	$C_{16}H_{33}$	-	-	1-[2-(헥사데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스
9	C_8H_{17}	-	-	1-[2-(옥틸아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스
10	C_6H_{13}			1-[2-(헥실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스
11	C_3H_7			1-[2-(프로필아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스

[0085]

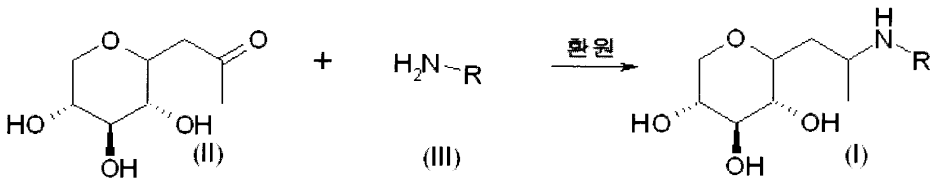
[0086] 전술한 화학식 (I)의 화합물은 또한 염, 용매화물 또는 광학 이성질체의 형태일 수 있다.

[0087] 화학식 (I)의 화합물의 염으로서, 황산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 붕산과 같은 무기산염; 또한 프로피온산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 젖산, 글리콜산, 시트르산 및 타르타르산과 같은 유기산염이 언급될 수 있다.

[0088] 본 발명에 기재된 화합물의 허용가능한 용매화물은 용매의 존재 때문에 상기 화합물의 제조의 마지막 단계 동안 형성된 것과 같은 통상적인 용매화물을 포함한다. 예를 들면, 물 또는 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 선형 또는 분지형 알코올의 존재로 인한 용매화물이 언급될 수 있다.

[0089] 화학식 (I)의 화합물은 이하의 반응식 I에 따라서 제조될 수 있다.

[0090] [반응식 I]

[0091] 

[0092] C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온(II)(국제출원 WO 02/051828호의 실시예 1에 기재된 화합물)을 아민 R-NH_2(III)(여기에서 R은 화학식 (I)의 화합물에서 상기 정의된 바와 같은 라디칼을 나타냄)와, 특히 15 내지 60 ℃, 바람직하게는 25℃의 온도, 에탄올, 이소프로판올 또는 메탄올과 같은 극성 용매에서, 소듐 시아노보로하이드라이드의 존재시, 바람직하게는 유기산(예를 들어 아세트산) 또는 무기산(예를 들어 염산), 및 황산마그네슘, 황산나트륨과 같은 탈수제, 또는 4A 분자체(4A molecular sieve)의 존재시, 1 내지 10시간 동안 반응시킴으로써 제조될 수 있다

[0093] 소듐 시아노보로하이드라이드는 Pd/C(palladium-on-carbon)으로 대체되어, 이어서 압력 하 수소의 존재시 수소화 단계가 일어날 수 있다.

[0094] 반응 매질은 여과되고, 그 후 감압하에서 농축되며, 원하는 생성물을 획득하기 위하여 예를 들어 실리카겔 상에서 정제된다.

[0095] 본 발명은 또한 전술한 화학식 (I)의 화합물을 생리학적으로 허용가능한 매질에 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 특히 화장료 또는 피부학적 조성물이다.

[0096] 화학식 (I)의 화합물은 화장료 또는 피부학적 조성물 내에 조성물의 전체 중량에 대하여 0.01중량% 내지 10중량%, 바람직하게는 0.1중량% 내지 5중량%, 특히 0.5중량% 내지 3중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0097] 조성물은 또한 생리학적으로 허용가능한 매질을 포함하며, 상기 매질은 바람직하게 미용적으로 또는 약학적으로, 특히 피부학적으로 허용가능한 매질, 즉 불쾌한 냄새, 색깔 또는 외관을 가지지 않고, 사용자에게 허용되지 않는 임의의 아린감(tingling), 켕김(tautness) 또는 발적(redness)을 일으키지 않는 매질일 것이다. 특히, 상기 조성물은 피부에의 국소 도포에 적합하다.

[0098] 용어 "생리학적으로 허용가능한 매질" 은 인간의 케라진 물질, 예컨대 신체 피부 또는 얼굴 피부, 입술, 점막, 속눈썹, 손톱, 두피 및/또는 모발과 양립가능한 매질을 의미하는 것으로 이해된다.

[0099] 따라서 본 발명에 따른 조성물은 계획하는 적용 분야에서 정상적으로 사용되는 임의의 화장료 보조제(adjuvant)를 포함할 수 있다.

[0100] 특히 물; 유기 용매, 특히 C_1~C_6 알코올, 및 C_2~C_{10} 카르복시산에스테르; 탄화수소계 오일, 실리콘 오일, 플루오로 오일, 왁스, 안료, 충전제, 염료, 계면활성제, 유화제, 화장료 또는 피부학적 활성제, 자외선 차단제, 필름 형성 중합체, 친수성 또는 친유성 겔화제, 증점제, 방부제, 향료, 살균제, 냄새 흡수제(odor absorber) 및 항산화제가 언급될 수 있다.

[0101] 이러한 선택적인 보조제는 상기 조성물 내에 조성물 전체 중량에 대하여 0.001중량% 내지 80중량%, 특히 0.1중량% 내지 40중량%의 비율로 존재할 수 있다.

[0102] 보조제의 성질에 따라서, 이러한 보조제는 조성물의 유상 또는 수상 내로, 또는 지질 소포체 내로 도입될 수 있다. 어떤 경우이든, 이러한 보조제 및 이의 비율은 추가적으로 계획되는 것에 의해 본 발명에 따른 화합물의 유리한 특성이 손상되지 않거나, 또는 실질적으로 손상되지 않는 방식으로 당업자에 의해 선택될 것이다.

[0103] 본 발명에서 사용될 수 있는 오일로서, 미네랄 오일(액체 석유 젤리), 식물성 오일(아보카도 오일, 콩기름), 동물성 오일(라놀린), 합성 오일(퍼하이드로스쿠알렌), 실리콘 오일(사이클로메치콘), 및 플루오로 오일(퍼플루오

로폴리에테르)가 언급될 수 있다. 지방알코올(세틸 알코올), 지방산 및 왁스(카나우바 왁스, 오조케라이트)도 또한 지방으로서 사용될 수 있다.

[0104] 친수성 겔화제 또는 증점제로서, 카르복시비닐 (카보머) 중합체, 아크릴레이트/알킬 아크릴레이트 공중합체와 같은 아크릴 공중합체, 폴리아크릴아미드, 다당류, 천연 고무 및 점토가 언급될 수 있고; 친유성 겔화제 또는 증점제로서, 벤톤과 같은 변형 점토, 지방산의 금속염, 및 소수성 실리카가 언급될 수 있다.

[0105] 활성제로서, 본 발명에 따라서 사용되는 조성물 내로 탈피제(desquamating agent); 보습제; 미백제(depigmenting agent) 또는 전색소침착제(propigmenting agent); 항당화제(anti-glycation agent); 일산화질소 합성효소 억제제(NO-synthase inhibitor); 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극 및/또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 예방하는 제제; 섬유아세포 및/또는 각질형성세포 증식을 자극 또는 각질형성세포 분화를 자극하는 제제; 근이완제 및/또는 피부 탈수축제(dermo-decontracting agent); 긴장제(tensioning agent); 방오제(anti-pollution agent) 및/또는 자유라디칼 스캐빈저; 미소순환에 작용하는 제제; 세포의 에너지 대사에 작용하는 제제; 및 이의 혼합물에서 선택되는 적어도 하나의 화합물을 도입하는 것이 유리할 것이다.

[0106] 이러한 추가적인 화합물의 예는 레티놀 및 이의 유도체, 예컨대 레티닐팔미테이트; 아스코르브산 및 이의 유도체, 예컨대 마그네슘 아스코빌포스페이트 및 아스코빌글루코시드; 토코페롤 및 이의 유도체, 예컨대 토코페릴아세테이트; 니코틴산 및 이의 전구체, 예컨대 니코틴아미드; 유비퀴논; 글루타티온 및 이의 전구체, 예컨대 L-2-옥소티아졸리딘-4-카르복시산; 식물 추출물, 특히 식물 단백질 및 이의 가수분해물, 및 식물호르몬; 해양추출물, 예컨대 조류 추출물; 박테리아 추출물; 디오스게닌과 같은 사포게닌 및 이를 포함하는 야생마(Wild Yam)의 추출물; 세라마이드; 하이드록시산, 예컨대 살리실산 및 5-n-옥타노일살리실산; 레스베라트롤; 올리고펩티드 및 수도디펩티드(pseudodipeptide) 및 이의 아실화 유도체; 망간염 및 마그네슘염, 특히 글루콘산염; 및 이의 혼합물이다.

[0107] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물은 또한 UVA 및/또는 UVB 범위에서 활성인 자외선 차단제 또는 광보호제를 유기 화합물 또는 무기 화합물의 형태로 포함할 수 있으며, 무기 화합물은 소수성으로 만들기 위하여 선택적으로 코팅된다.

[0108] 유기 광보호제는 특히 안트라닐산염, 특히 멘틸안트라닐레이트; 벤조페논, 특히 벤조페논-1, 벤조페논-3, 벤조페논-5, 벤조페논-6, 벤조페논-8, 벤조페논-9, 벤조페논-12, 바람직하게 벤조페논-3(옥시벤존), 또는 벤조페논-4(BASF사의 Uvinul MS40); 벤질리덴캄퍼, 특히 3- 벤질리덴캄퍼, 벤질리덴캄퍼술폰산, 캄퍼 벤잘코늄 메토설페이트, 폴리아크릴아미도메틸벤질리덴캄퍼, 테레프탈릴리덴디캄퍼술폰산, 바람직하게 4-메틸벤질리덴캄퍼(Merck사의 Eusolex 6300); 벤지미다졸, 특히 벤지미다질레이트(Haarmann and Reimer사의 Neo Heliopan AP), 또는 페닐벤지미다졸술폰산(Merck사의 Eusolex 232); 벤조트리아졸, 특히 드로메트리졸 트리실록산, 또는 메틸렌[비스(벤조트리아졸릴)테트라메틸부틸]페놀(Ciba사의 Tinosorb M); 신나메이트, 특히 시녹세이트, DEA 메톡시신나메이트, 디이소프로필 메틸신나메이트, 글리세릴에틸헥사노에이트 디메톡시신나메이트, 이소프로필 메톡시신나메이트, 이소아밀 신나메이트, 바람직하게 에토크릴렌(BASF사의 Uvinul N35), 옥틸 메톡시신나메이트(Hoffmann La Roche사의 Parsol MCX), 또는 옥토크릴렌(BASF사의 Uvinul 539); 디벤조일메탄, 특히 부틸 메톡시디벤조일메탄(Parsol 1789); 이미다졸린, 특히 에틸헥실 디메톡시벤질리덴 디옥소이미다졸린; PABA, 특히 에틸디하이드록시프로필 PABA, 에틸헥실디메틸 PABA, 글리세릴 PABA, PABA, PEG-25 PABA, 바람직하게 디에틸헥실부타미도트리아존(3V Sigma사의 Uvasorb HEB), 에틸헥실트리아존(BASF사의 Uvinul T150), 또는 에틸 PABA(벤조카인); 살리실레이트, 특히 디프로필렌 글리콜 살리실레이트, 에틸헥실 살리실레이트, 호모살레이트, 또는 TEA 살리실레이트; 트리아진, 특히 아니소트리아진(Ciba사의 Tinosorb S); 드로메트리졸 트리실록산으로부터 선택될 수 있다.

[0109] 바람직하게 무기 광보호제는 바람직하게 나노미터 크기의, 선택적으로 알루미나 및/또는 스테아르산으로 코팅된, 산화아연 및/또는 이산화티탄으로 이루어진다.

[0110] 이러한 조성물은 화장료 또는 피부학 분야에서 정상적으로 사용되는 임의의 생약 형태, 특히 선택적으로 겔화된, 수성 또는 수성 알코올(aqueous-alcoholic)의 선택적으로 2개의 상(phase)인 로션 타입의 분산된 용액, 수상 내에 유상이 분산(O/W) 또는 그 반대(W/O) 형태로 하여 획득된 에멀젼, 또는 삼중 에멀젼(W/O/W 또는 O/W/O) 또는 이온 및/또는 비이온 타입의 소포체 분산의 형태, 또는 수성 또는 유상 겔의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 통상적인 방법에 따라 제조된다. 바람직하게 에멀젼, 특히 수중유 에멀젼 형태의 조성물이 본 발명에 따라 사용된다.

[0111] 조성물은 다소 유체일 수 있고 백색 또는 유색의 크림, 연고, 유액(milk), 로션, 세럼, 페이스트, 겔 또는 폼의

외관을 가질 수 있다. 조성물은 선택적으로 에어로졸의 형태로 적용될 수 있다. 조성물은 또한 고체 형태, 특히 스틱의 형태일 수 있다.

[0112] 조성물이 에멀젼일 때, 유상의 비율은 조성물 전체 중량에 대하여 5중량% 내지 80중량%, 바람직하게 8중량% 내지 50중량%의 범위일 수 있다. 유화제 및 보조유화제(coemulsifier)는 조성물 전체 중량에 대하여 0.3중량% 내지 30중량%, 바람직하게 0.5중량% 내지 20중량% 범위의 비율로 존재할 수 있다.

[0113] 본 발명에 따른 조성물은 얼굴용, 손용, 발용, 주요 해부학적 주름(major anatomical fold)용 또는 신체용의 스킨케어 조성물, 특히 클렌징, 보호, 치료, 또는 관리(care) 크림(예를 들어, 데이 크림, 나이크 크림, 메이크업 제거 크림, 파운데이션 크림, 일광차단(antisun) 크림); 메이크업 제거 유액, 신체용 보호 또는 관리 유액 또는 일광차단 유액; 또는 클렌징 로션과 같은 스킨케어용의 로션, 겔 또는 폼을 구성할 수 있다.

[0114] 본 발명에 따른 조성물은 유리하게 피부 노화의 외부 징후를 미용적으로 처치 및/또는 예방을 위한 항노화, 특히 관리용 조성물이고, 상기 조성물은 보다 특히 노화 피부를 위한 관리용 조성물이다.

[0115] 상기 조성물은 또한 메이크업 조성물, 특히 파운데이션일 수 있다.

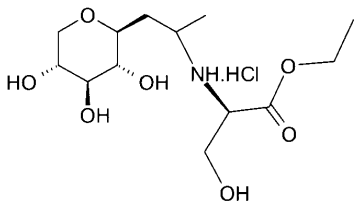
[0116] 본 발명은 또한 상기 정의된 화장료 조성물을 피부에 도포하는 것을 포함하는, 피부의 미용 처치 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은, 특히 얼굴, 특히 이마, 목 및/또는 손의 피부, 특히 노화 피부 및/또는 주름진 피부의 처치에 유리하게 적용됨을 발견한다.

[0117] 본 발명은 또한, 피부 노화의 징후, 특히 주름진 피부, 점탄성 또는 생체 역학적 특성의 해로운 변형을 보이는 피부, 조직의 결합에서 해로운 변형을 보이는 피부, 얇아진 피부, 및 표면 외관에서 해로운 변형을 보이는 피부에서 선택된 피부 상의 징후를 예방 및/또는 미용상으로 처치하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화장료 조성물 또는 상기 정의된 바와 같인 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0118] 본 발명은 또한 피부의 견고함을 개선 및/또는 진피-표피 경계부의 구조를 개선 및/또는 진피와 표피 사이 결합을 강화하기 위한, 상기 정의된 조성물 또는 상기 기재된 화학식 (I)의 화합물의 화장료로서의 용도에 관한 것이다.

[0119] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예로 보다 상세하게 설명된다.

[0120] **실시예 1: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시프로피온산 에틸 에스테르 염산염의 합성**



[0121]

[0122] 이 화합물은 잔기가 세린 잔기인 R기를 포함한다.

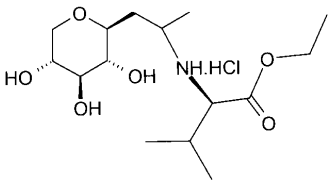
[0123] 세린 에틸 에스테르 염산염 2g(11.8mmol, 1당량)을 에탄올 20ml에서 C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.98g(15.7mmol, 1.33당량), $NaBH_3CN$ 0.99g(15.7mmol, 1.33당량), 아세트산 0.7ml(11.8mmol, 1당량) 및 황산나트륨 2 스패츌라(spatula)와 같이 12시간 동안 주위 온도(25℃)에서 반응시켰다.

[0124] 반응의 마지막에, 반응 배지를 여과하고, 진공 하에서 농축시킨 후, 실리카겔(디클로로메탄/메탄올)에서 정제하였다.

[0125] 생성물 300mg을 백색 분말의 형태로 획득하였다(수득률 23%).

[0126] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0127] **실시예 2: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-메틸부탄산 에틸 에스테르 염산염의 합성**

[0128] 

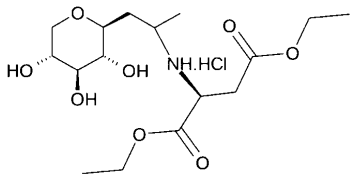
[0129] 이 화합물은 잔기가 발린 잔기인 R기를 포함한다.

[0130] 상기 화합물은 에탄올 25ml에서 발린 에틸 에스테르 염산염 2g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.79g, $NaBH_3CN$ 0.917g, 아세트산 0.65ml, 및 황산나트륨 2 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0131] 생성물 800mg을 담황색 오일의 형태로 획득하였다(수득률 23%).

[0132] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0133] **실시예 3: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-1,4-뷰테인다이오산 디에틸 에스테르 염산염의 합성**

[0134] 

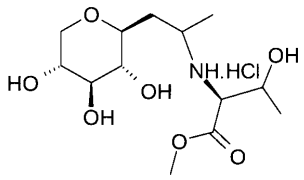
[0135] 이 화합물은 잔기가 아스파르트산 잔기인 R기를 포함한다.

[0136] 상기 화합물은 에탄올 20ml에서 아스파르트산 디에틸 에스테르 염산염 2g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.24g, $NaBH_3CN$ 0.741g, 아세트산 0.53ml, 및 황산나트륨 2 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0137] 생성물 940mg을 무색 오일의 형태로 획득하였다(수득률 29%).

[0138] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0139] **실시예 4: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-하이드록시부탄산 메틸 에스테르 염산염의 합성**

[0140] 

[0141] 이 화합물은 잔기가 트레오닌 잔기인 R기를 포함한다.

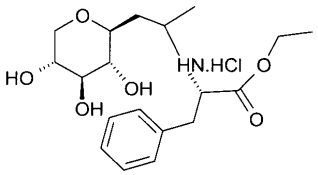
[0142] 상기 화합물은 에탄올 7ml에서 트레오닌 메틸 에스테르 염산염 0.5g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 0.75g, $NaBH_3CN$ 0.25g, 아세트산 70㎕, 및 황산나트륨 1 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에

따라 제조하였다.

[0143] 생성물 199mg을 백색 분말의 형태로 획득하였다(수득률 22%).

[0144] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0145] **실시예 5: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-페닐프로피온산 에틸 에스테르 염산염의 합성**

[0146] 

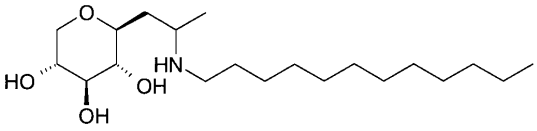
[0147] 이 화합물은 잔기가 페닐알라닌 잔기인 R기를 포함한다.

[0148] 상기 화합물은 에탄올 30ml에서 페닐알라닌 에틸 에스테르 염산염 3.5g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.65g, $NaBH_3CN$ 1.02g, 아세트산 0.73ml, 및 황산나트륨 2 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0149] 생성물 3.9g을 백색 분말의 형태로 획득하였다(수득률 69%).

[0150] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0151] **실시예 6: 1-[2-(도데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스의 합성**

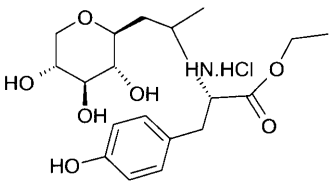
[0152] 

[0153] 상기 화합물은 에탄올 30ml에서 도데실아민 2.97g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.70g, $NaBH_3CN$ 1.02g, 아세트산 0.9ml, 및 황산나트륨 2 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0154] 생성물 2.3g을 백색 왁스의 형태로 획득하였다(수득률 41%).

[0155] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0156] **실시예 7: 2R-[1-메틸-2-(C-β-D-자일로피라노시드)에틸]아미노-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스테르 염산염의 합성**

[0157] 

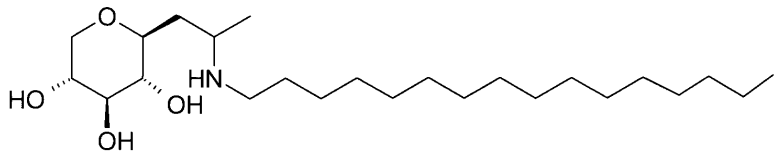
[0158] 이 화합물은 잔기가 티로신 잔기인 R기를 포함한다.

[0159] 상기 화합물은 에탄올 25ml에서 티로신 에틸 에스테르 염산염 2g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 2.06g, $NaBH_3CN$ 0.68g, 아세트산 0.48ml, 및 황산나트륨 2 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0160] 생성물 800mg을 주황색 오일의 형태로 획득하였다(수득률 23%).

[0161] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0162] **실시예 8: 1-[2-(헥사데실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스의 합성**



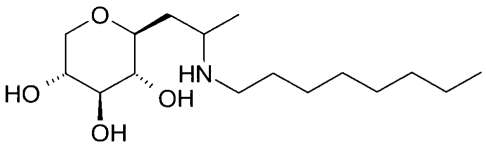
[0163]

[0164] 상기 화합물은 에탄올 11ml에서 헥사데실아민 1.3g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 1g, $NaBH_3CN$ 0.36g, 아세트산 0.3ml, 및 황산나트륨 1 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0165] 생성물 1.77g을 백색 고무의 형태로 획득하였다(수득률 87%).

[0166] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0167] **실시예 9: 1-[2-(옥틸아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스의 합성**



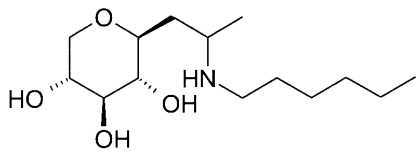
[0168]

[0169] 상기 화합물은 에탄올 11ml에서 옥틸아민 0.81g, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 1g, $NaBH_3CN$ 0.36g, 아세트산 0.3ml, 및 황산나트륨 1 스패출라를 사용하여 실시예 1에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0170] 생성물 0.9g을 백색 고무의 형태로 획득하였다(수득률 57%).

[0171] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0172] **실시예 10: 1-[2-(헥실아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스의 합성**



[0173]

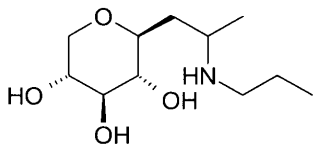
[0174] 헥실아민 1.2g(12mmol)을 에탄올 50ml에서 C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 1.9g(10mmol), 탄소 상에 10%로 지지된 팔라듐 촉매 0.2g(0.1당량), 및 아세트산 0.2g과 같이 반응시켰다. 그 후 혼합물을 $5.06 \cdot 10^5$ Pa의 수소 압력(5기압) 하에서 40시간 동안 수소화하였다.

[0175] 반응의 마지막에, 반응 배지를 여과하고, 진공 하에서 농축시킨 후, 실리카겔(디클로로메탄/메탄올)에서 정제하였다.

[0176] 생성물 402mg을 황색 오일의 형태로 획득하였다(수득률 15%).

[0177] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다

[0178] **실시예 11: 1-[2-(프로필아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스의 합성**

[0179] 

[0180] 상기 화합물은 에탄올에서 프로필아민 1.2당량, C-β-D-자일로피라노시드-n-프로판-2-온 1당량, 탄소 상에 10%로 지지된 팔라듐 촉매 0.1당량, 및 아세트산 1.2당량을 사용하여 실시예 10에 기재된 합성 공정에 따라 제조하였다.

[0181] 예상된 생성물 500mg을 획득하였다(수득률 25%).

[0182] ^{1}H NMR 및 질량스펙트럼은 예상된 생성물의 구조에 부합된다.

[0183] **실시예 12**

[0184] 섬유아세포 및 각질형성세포 상에서 황산화 글리코사미노글리칸 합성시 C-글리코시드 유도체의 영향에 대한 연구:

[0185] 본 연구는 정상적인 인간 진피 섬유아세포 또는 각질형성세포의 배양물에 의하여 새롭게 합성된 방사성 글루코사민의 매트릭스 내로의 혼입을 측정함으로써 실행된다. 방사성 글루코사민의 혼입은 이러한 글루코사민의 아세틸화 형태의 혼입을 통하여 글리코사미노글리칸의 특정한 신생합성을 나타낸다.

[0186] 섬유아세포 배양은 통상적인 세포 배양 방법에 따라, 즉 Gibco사가 판매하는 DMEM 배지에서 L-글루타민(2mM), 페니실린(50IU/ml) 및 10%의 소태아혈청(Gibco사)의 존재시 실행된다.

[0187] 각질형성세포 배양은 Gibco사가 판매하는 각질형성세포-SFM 배지에서 EGF(표피생장인자, Epidermal Growth Factor)(0.25ng/ml), 뇌하수체 추출물(25㎍/ml) 및 젠타마이신(25㎍/ml)의 존재시 실행된다.

[0188] 섬유아세포 및 각질형성세포는 96웰 플레이트에서 배양하였다. 컨플루언스에서, 배양 배지를 테스트 화합물 또는 참조 화합물을 포함 또는 포함하지 않는(대조군) 적합한 배양 배지로 대체하였고, 그 후 세포는 48시간 동안 배양하였다. 35S-황산화 방사성 표지를 첨가하였고(40㎕Ci 최종 농도) 세포를 추가 24시간 동안 배양하였다. 모든 조건은 3번 실행하였다.

[0189] 세포외 기질 글리코사미노글리칸은 카오트로픽 버퍼(chaotropic buffer)(50mM Tris/HCl, 4M 구아니딘, 5mM EDTA, pH 8.0) 1 부피로 추출하였다.

[0190] 황산화 GAG는 이온교환 크로마토그래피로 정제하였으며, 이는 높은 스트린전시(high-stringency) 조건 하에서 Q-세파로즈 비드 상으로 음이온 분자를 흡착시키고, 0.2 mM NaCl을 포함하는 6M 우레아 용액을 이용하여 매우 음이온성이지 않은 분자 및 중간 정도의 음이온성인 분자를 탈착시킨 후, 세척하여 이루어졌다.

[0191] 지지체(주로 GAG)에 남아있는 매우 양이온성인 분자로의 방사성의 혼입은 액체 신틸레이션으로 측정하였다. 결과는 화학식 (I)의 화합물로 처리되지 않은 세포로 이루어진 대조군에 비교하여 평가하였다.

[0192] GAG 합성을 자극하는 것으로 알려진 양성 대조군(10ng/ml에서 TGFβ)은 양성 참조로서 섬유아세포에서 실행된 테스트 내로 도입하였다.

[0193] GAG 합성을 자극하는 것으로 알려진 양성 대조군(1.4mM에서 $CaCl_2$)은 양성 참조로서 각질형성세포에서 실행된 테스트 내로 도입하였다.

[0194] 그 결과는 대조군에 비하여 글리코사미노글리칸 합성에서의 백분율 변화로 표현하였다.

[0195] 3개의 테스트를 테스트하는 화합물에 대하여 실행하였다.

[0196] 테스트하는 화합물에 대하여 획득된 결과의 비교는 가정평균시사법(Student's test)을 사용하여 실행하였다.

[0197] 평균의 표준편차(sem)는 다음 식을 따라서 계산하였다:

[0198] sem = 표준 편차 / $(n)^{1/2}$

[0199] n은 실행되는 테스트의 수이다.

[0200] 결과는 하기 표에 주어져 있다.

【표 2】

[0201]

섬유아세포에서의 처치		평균값	sem	n	%	p
대조군(배양 배지)		2332	7	3-3	100-100	0.01 내지 0.05
양성 대조군(TGFβ)		4062	9	3-3	174	<0.001
실시예 5의 화합물	0.37mM	14373	24	3	616	<0.001
	1.11mM	14111	22	3	605	<0.001

【표 3】

[0202]

각질형성세포에서의 처치		평균값	sem	n	%	p
대조군(배양 배지)		4526	4	3-3	100-100	0.01 내지 0.05
		5273	3	3-3	117	0.001 내지 0.01
양성 대조군($CaCl_2$)						

[0203]

실시예 5의 화합물	66μM	21975	14	3	438	<0.001
	200μM	29007	2	3	570	<0.001

[0204] 측정된 값은 분당 계수(cpm)로 주어진다.

[0205] n : 실행된 테스트의 수

[0206] p : 신뢰구간

[0207] sem : 평균의 표준 편차

[0208] 다른 실험 계획에서, 실시예 10 및 11의 화합물은 본 발명의 일부가 아닌 3가지 화합물과 비교하여 평가하였다.

【표 4】

[0209]

섬유아세포에서의 처치		평균값	sem	n	%
대조군(배양 배지)		2518	2	2	100
실시예 10의 화합물	0.1mM 1mM	13925 14992	6 35	2 2	553 595
실시예 11의 화합물	0.1mM 1mM	3197 11109	8 0	2 2	127 441
1-[2-아미노프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (WO 02/051828호에 기재된 화합물)	0.1mM 1mM	2301 3507	9 17	2 2	91 139
1-[2-(메틸아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (본 발명을 벗어난 화합물)	0.1mM 1mM	2569 2659	6 6	2 2	102 106

[0210]

1-[2-(3-하이드록시프로필아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (WO 02/051828호의 실시예 9의 화합물)	0.1mM 1mM	2856 3039	1 0	2 2	113 121

【표 5】

[0211]

각질형성세포에서의 처치		평균값	sem	n	%
대조군(배양 배지)		4526	4	2	100
실시예 10의 화합물	0.1mM 1mM	54897 32733	8 0	2 2	427 255
실시예 11의 화합물	0.1μM 1μM	14408 45124	7 6	2 2	112 351
1-[2-아미노프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (WO 02/051828호에 기재된 화합물)	0.1mM 1mM	14465 28870	6 11	2 2	113 225
1-[2-(메틸아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (본 발명을 벗어난 화합물)	0.1mM 1mM	11922 17916	6 11	2 2	93 139
1-[2-(3-하이드록시프로필아미노)프로필]-C-β-D-자일로피라노스 (WO 02/051828호의 실시예 9의 화합물)	0.1mM 1mM	12660 18691	1 5	2 2	99 145

[0212] 획득된 결과는 화합물 5, 10 및 11이 황산화 GAG 합성을 증가시키는데 매우 효과적임을 나타낸다.

[0213] 이러한 활성은 피부의 견고함에 대한 생물학적 활성이 상기 화합물에 의한 것으로 하며, 따라서 피부 노화의 징후를 약화시킬 수 있게 한다.

[0214] **실시예 13**

[0215] 수중유 에멀젼 타입의 얼굴 관리 크림이 다음을 포함하여 제조된다(중량%):

[0216]	실시예 5의 화합물	0.005%
[0217]	글리세릴 스테아레이트	2%
[0218]	폴리소르베이트 60(ICI사의 Tween 60)	1%
[0219]	스테아르산	1.4%
[0220]	트리에탄올아민	0.7%
[0221]	카보머	0.4%
[0222]	쉐어버터의 액상 분획	12%
[0223]	퍼하이드로스쿠알렌	12%
[0224]	항산화제	qs
[0225]	향료, 방부제	qs
[0226]	물	qs 100%.

[0227] 유사한 조성물이 실시예 1 내지 4 및 6 내지 11의 화합물을 이용하여 제조된다.

[0228] 얼굴에 도포된 조성물은 피부의 견고함을 강화시켜서 피부 노화의 징후를 약화시킬 수 있게 한다.

[0229] **실시예 14**

[0230] 피부용 항노화겔이 다음을 포함하여 제조된다(중량%):

[0231]	실시예 5의 화합물	2%
[0232]	하이드록시프로필셀룰로오스(Hercules사의 Klucel H)	1%
[0233]	항산화제	qs
[0234]	향료, 방부제	qs
[0235]	이소프로판올	40%
[0236]	물	qs 100%.

[0237] 유사한 조성물이 실시예 1 내지 4 및 6 내지 11의 화합물을 이용하여 제조된다.

[0238] 얼굴에 도포된 조성물은 피부의 견고함을 강화시켜서 피부 노화의 징후를 약화시킬 수 있게 한다.