



등록특허 10-2113998



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년05월25일  
(11) 등록번호 10-2113998  
(24) 등록일자 2020년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 7/06* (2006.01) *A61K 38/07* (2006.01)  
*A61K 38/08* (2019.01) *A61K 8/64* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01) *C07K 5/103* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7032014

(22) 출원일자(국제) 2013년04월16일  
심사청구일자 2018년04월16일

(85) 번역문제출일자 2014년11월14일

(65) 공개번호 10-2015-0002825

(43) 공개일자 2015년01월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/057939

(87) 국제공개번호 WO 2013/156493  
국제공개일자 2013년10월24일

(30) 우선권주장  
61/624,653 2012년04월16일 미국(US)  
P201230567 2012년04월16일 스페인(ES)

(56) 선행기술조사문헌  
KR1020110069131 A  
KR1020110125247 A  
Journal of Biological Chemistry, Vol. 266, No. 33, pp. 22549-22556(1991.)  
J. Org. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 2028-2032(2009.)\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 피부 및 / 또는 점막의 치료 및 / 또는 관리용 화합물 및 미용적 또는 약학적 조성물에서의 이의 용도

**(57) 요약**

본 발명은 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염, 제조 방법, 이를 함유하는 미용적 및/또는 약학적 조성물, 및 약제에서, 특히 동통, 염증, 가려움, 색소침착 장애 및 혈관형성 피부 장애의 치료 및/또는 예방에서, 그리고 피부 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리 방법에서의 이의 용도에 관한 것이다:

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

(72) 발명자

카레노 세르라이마, 크리스티나

스페인 이-08015 바르셀로나 2 3에이 칼라브리아

엘가도 곤잘레즈, 라렐

스페인 이-08850 가바 카미 랄 엔 17-풀 씨/ 이삭  
페랄

---

세브리안 푸케, 주안

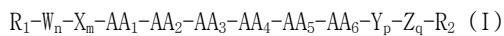
스페인 이-08020 바르셀로나 2 1에이 그란 비아 데  
레즈 코츠 카탈란느 911

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되며;

n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 가지며;

$R_1$ 이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

$R_2$ 가  $-NR_3R_4$  및  $-OR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되고;

$AA_1$ 이  $-L-Ser-$ 이고,  $AA_2$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Arg-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_6$ 이  $-L-Val-$ 이고,  $n+m+p+q$ 는 2 이하이거나;

$AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Asn-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $n+m+p+q$ 는 1 이하임.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

고체 상 또는 용액 중에서 수행되는, 제 1항에 따른 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

#### 청구항 5

미용적 유효량의 제 1항에 따른 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 미용적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 미용적으로 허용되는 부형제 또는 애쥬번트를 포함하는 미용적 조성물.

#### 청구항 6

제 5항에 있어서, 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 미용적으로 허용되는 염이 리포솜, 혼합된 리포솜, 올레오솜, 니오솜(niosome), 에토솜(ethosome), 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로덱스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(millisphere), 마이크로스피어(microsphere), 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere), 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 미니입자, 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고체 지질 나노입자에 의해 형성된 군으로부터 선택된 미용적 전달 시스템 또는 지속 방출 시스템으로 혼입되거나, 탤클크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 및 말토덱스트린에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 미용적으로 허용되는 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체 상에 흡착되는 미용적 조성물.

#### 청구항 7

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼, 포움, 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알코올 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 삼푸, 컨디셔너(conditioner), 세럼(serum), 연고, 무스(mousse), 포마드(pomade), 파우더, 막대, 연필, 스프레이, 에어로졸, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 당 코팅된 정제, 파립, 츄잉 검, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 엘리서, 다당류 필름, 젤리 및 젤라틴에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 제형으로 존재하거나, 눈밑 컨실러(under-eye concealer), 메이크-업 파운데이션, 메이크-업 제거 로션, 메이크-업 제거 밀크, 아이 쟤도우, 립스틱, 립 글로스, 립 프로텍터(lip protector) 및 파우더에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 제품으로 혼입되는 미용적 조성물.

#### 청구항 8

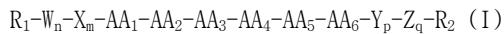
제 5항 또는 제 6항에 있어서, 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물, 또는 이의 미용적으로 허용되는 염이 직물, 부직포 직물 또는 의료 장치에 혼입되는 미용적 조성물.

#### 청구항 9

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 사이토카인 방출을 억제하는 작용제, 기질 금속단백분해효소를 억제하는 작용제, 표백제 또는 탈색제, 멜라닌 합성 억제제, 항염증제 또는 진통제, 항-가려움 작용제, 혈관형성 억제제, 항-발적 작용제, 혈관 투과성을 억제하는 작용제, 정맥강화 작용제(venotonic agent), 모세관 순환 또는 미세순환에 대해 작용하는 작용제, 진정제, 자외선 A 또는 B 광선 또는 적외선 A 광선에 대해 활성인 일광차단제 및 유기 또는 무기 광보호제, 세린 프로테아제를 억제하는 작용제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 작용제, 민감성 피부의 치료 또는 관리를 위한 작용제, PPAR $\gamma$ 를 조절하는 작용제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 작용제, 근수축을 억제하는 작용제, 노화방지제, 항-주름 작용제, 발한억제제(antiperspirant agent), 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 항콜린제, 멜라닌 합성 자극제, 전색소침착 작용제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5a-환원효소 억제제, 리실- 또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 또는 대기오염에 대한 작용제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-무효소당화 작용제, 항히스타민 작용제, 항바이러스 작용제, 항기생충 작용제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료 또는 착색제, 염료, 생체중합체, 젤화 중합체, 중점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 쳐진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 작용제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 작용제 또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 작용제, 콜라겐 합성-자극제, 탄력소 합성-자극제, 데코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤페론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-조절제, 아쿠아포린 패밀리로부터의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분의 합성을 자극하는 작용제, 세라마이드, 지방산, 콜라겐 분해를 억제하는 작용제, 탄력소 분해를 억제하는 작용제, 섬유모세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 증식을 자극하는 작용제, 지방세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 분화를 자극하는 작용제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 작용제, 아세틸콜린에스테라제를 억제하는 작용제, 피부 이완제, 항과다각화증 작용제, 면포용해 작용제(comedolytic agent), 항-건선 작용제, DNA 복구 작용제, DNA 보호제, 안정제, 퍼밍 작용제(firming agent), 항-임신선 작용제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 작용제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 작용제, 지방생성 작용제, PGC-1a 합성을 조절하는 작용제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는 작용제, 항-셀룰라이트 작용제, PAR-2 활성을 억제하는 작용제, 치유를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트(coadjuvant) 치유 작용제, 재상피화를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트 재상피화 작용제, 사이토카인 성장인자, 혈관형성을 자극하는 작용제, 세포 대사에 대해 작용하는 작용제, 피부-표피 이음부를 개선시키는 작용제, 모발 성장을 유도하는 작용제, 모발 성장 억제 또는 자연 작용제, 탈모를 지연시키는 작용제, 보존제, 방향제, 화장품 또는 흡수제 또는 체취-차폐 테오도란트, 퀄레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 작용제, 무기염, 세포 추출물, 또는 이의 혼합물에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 미용적 유효량의 하나 이상의 애쥬번트를 추가로 포함하는 미용적 조성물.

#### 청구항 10

노화 또는 광노화의 치료 또는 예방, 주름 또는 표정 주름의 치료 또는 예방, 또는 노화 또는 광노화로 인한 반점의 치료 또는 예방을 위한, 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

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

$R_1$ 이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

$R_2$ 가  $-NR_3R_4$  및  $-OR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되고;

$AA_1$ 이  $-L-Ser-$ 이고,  $AA_2$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Arg-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_6$ 이  $-L-Val-$ 이고,  $n+m+p+q$ 는 2 이하이거나;

$AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Asn-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $n+m+p+q$ 는 1 이하임.

## 청구항 11

삭제

## 청구항 12

사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 또는 멜라닌형성의 억제에 사용하기 위한, 동통, 염증, 가려움, 피부의 혈관형성 장애 또는 질환, 또는 색소침착 장애 또는 질환의 치료를 위한, 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

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

$R_1$ 이 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

$R_2$ 가  $-NR_3R_4$  및  $-OR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되고;

$AA_1$ 이  $-L-Ser-$ 이고,  $AA_2$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Arg-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Val-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_6$ 이  $-L-Val-$ 이고,  $n+m+p+q$ 는 2 이하이거나;

$AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가  $-L-Ala-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-L-Asn-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-L-Thr-$ 이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $n+m+p+q$ 는 1 이하임.

## 청구항 13

제 12항에 있어서, 염증이 신경성 염증, 관절 염증, 힘줄 염증, 근육 염증, 폐혈증, 혈관 염증, 호흡기 염증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 비염, 알레르기성 비염, 천식, 귀염, 장 염증, 크론병, 췌장염, 간염, 만성 염증과 관련된 질환, 급성 염증, 신장염, 전신 홍반성 루푸스, 관절염, 류마티스 관절염, 성인 및 소아 류마티스 관절염, 스틸병, 건선성 관절염, 콜관절염, 통풍에 의해 야기된 관절염, 류마티스 척추염, 사구체신염, 신경염, 신경 조직 염증, 다발성 경화증, 면역계 장애, 쇼그伦 증후군, 죽상경화증, 심근염, 심장막염, 혈관염, 염증성 피부 질

환, 여드름, 장미증, 구진, 농포, 모세혈관화장, 건선, 민감성 피부, 발적, 홍반, 피부염, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 기저귀 피부염, 지루피부염, 습진, 과증식 피부병, 화상, 일광화상, 질 점액의 염증, 여성외음부통 (vulvodynia), 질염, 구강 점막의 염증, 치은염, 치주염, 염증성 안구 질병, 포도막염, 안구 및 봄철 결막염, 사코이드증, 소화궤양, 두드러기, 물집유사천포창, 피부경화증, 섬유증, 혈관부종, 아나필락시스, 탈모증, 간의 간경화증, 재협착, 류마티스성 다발성 근육통, 혈청반응음성 척추관절병증, 강직척추염, 라이터 증후군, 피부근염, 봉입체 근염, 다발근육염 및 림프관평활근증증(lymphangioleiomyomatosis)에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제 12항에 있어서, 사이토카인이 인터루킨인 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제 14항에 있어서, 인터루킨이 인터루킨 6 및 8이고 이들의 방출은 펩티드 LL-37에 의해 매개되는 약학적 조성물.

#### 청구항 16

동통, 염증, 가려움, 피부의 혈관형성 장애 또는 질환, 또는 색소침착 장애 또는 질환의 치료를 위한, 약학적 유효량의 제 1항에 따른 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 애쥬번트를 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제 16항에 있어서, 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 리포솜, 혼합된 리포솜, 올레오솜, 니오솜(niosome), 에토솜(ethosome), 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로덱스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(milliisphere), 마이크로스피어(microsphere), 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere), 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 미니입자, 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고체 지질 나노입자에 의해 형성된 군으로부터 선택된 약학적 전달 시스템 또는 지속 방출 시스템으로 혼입되거나, 탤크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 및 말토덱스트린에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체 상에 흡착되는 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제 16항 또는 제 17항에 있어서, 크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼, 포움, 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알코올 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 샴푸, 컨디셔너(conditioner), 세럼(serum), 연고, 무스(mousse), 포마드(pomade), 파우더, 막대, 연필, 스프레이, 에어로졸, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 당 코팅된 정제, 과립, 츄잉 검, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 엘리서, 다당류 필름, 젤리 및 젤라틴에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 제형으로 존재하거나, 눈밑 컨실러(under-eye concealer), 메이크-업 파운데이션, 메이크-업 제거 로션, 메이크-업 제거 밀크, 아이 색도우, 립스틱, 립 글로스, 립 프로텍터(lip protector) 및 파우더에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 제품으로 혼입되는 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제 16항 또는 제 17항에 있어서, 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 직물, 부직포 직물 또는 의료 장치에 혼입되는 약학적 조성물.

#### 청구항 20

제 16항 또는 제 17항에 있어서, 사이토카인 방출을 억제하는 작용제, 기질 금속단백분해효소를 억제하는 작용제, 표백제 또는 탈색제, 멜라닌 합성 억제제, 항염증제 또는 진통제, 항-가려움 작용제, 혈관형성 억제제, 항-발적 작용제, 혈관 투과성을 억제하는 작용제, 정맥강화 작용제(venotonic agent), 모세관 순환 또는 미세순환에 대해 작용하는 작용제, 진정제, 자외선 A 또는 B 광선 또는 적외선 A 광선에 대해 활성인 일광차단제 및 유

기 또는 무기 광보호제, 세린 프로테아제를 억제하는 작용제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 작용제, 민감성 피부의 치료 또는 관리를 위한 작용제, PPAR $\gamma$ 를 조절하는 작용제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 작용제, 근수축을 억제하는 작용제, 노화방지제, 항-주름 작용제, 발한억제제(antiperspirant agent), 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 항콜린제, 멜라닌 합성 자극제, 전색소침착 작용제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5 $\alpha$ -환원효소 억제제, 리실- 또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 또는 대기오염에 대한 작용제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-무효소당화 작용제, 항히스타민 작용제, 항바이러스 작용제, 항기생충 작용제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료 또는 착색제, 염료, 생체중합체, 젤화 중합체, 증점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 처진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 작용제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 작용제 또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 작용제, 콜라겐 합성-자극제, 탄력소 합성-자극제, 데코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤페론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-조절제, 아쿠아포린 패밀리로부터의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분의 합성을 자극하는 작용제, 세라마이드, 지방산, 콜라겐 분해를 억제하는 작용제, 탄력소 분해를 억제하는 작용제, 섬유모세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 증식을 자극하는 작용제, 지방세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 분화를 자극하는 작용제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 작용제, 아세틸콜린에스테라제를 억제하는 작용제, 피부 이완제, 항과다각화증 작용제, 면포용해 작용제(comedolytic agent), 항-건선 작용제, DNA 복구 작용제, DNA 보호제, 안정제, 퍼밍 작용제(firming agent), 항-임신선 작용제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 작용제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 작용제, 지방생성 작용제, PGC-1 $\alpha$  합성을 조절하는 작용제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는 작용제, 항-셀룰라이트 작용제, PAR-2 활성을 억제하는 작용제, 치유를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트(coadjuvant) 치유 작용제, 재상피화를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트 재상피화 작용제, 사이토카인 성장인자, 혈관형성을 자극하는 작용제, 세포 대사에 대해 작용하는 작용제, 피부-표피 이음부를 개선시키는 작용제, 모발 성장을 유도하는 작용제, 모발 성장 억제 또는 지연 작용제, 탈모를 지연시키는 작용제, 보존제, 방향제, 화장품 또는 흡수제 또는 체취-차폐 데오도란트, 퀄레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 작용제, 무기염, 세포 추출물, 또는 이의 혼합물에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 약학적 유효량의 하나 이상의 애쥬번트를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

## 청구항 21

삭제

## 청구항 22

삭제

## 청구항 23

삭제

## 청구항 24

삭제

## 청구항 25

삭제

## 청구항 26

삭제

## 청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 피부 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리에 현저한 효과를 제공하는 합성 화합물에 관한 것이고, 특히 이들은 사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 및/또는 멜라닌형성의 억제에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에 유용하다.

#### 배경 기술

[0002] 피부는 각질층, 진피 및 표피의 3개 층으로 형성된다. 각질층은 최외층이며 외부 환경으로부터 피부를 보호하는 지질 및 각질세포에 의해 형성된다. 표피는 각질형성세포, 멜라닌세포 및 랑게르란스 세포로 이루어진다. 표피에서의 주요 세포 집단은 각질형성세포이며, 이는 계속적으로 자신을 재생시키는 각질화 층을 형성한다. 이들의 기능은 외부 제제가 물질적, 화학적 또는 병원체이든 간에, 외부 제제에 대해 보호하는 것이다. 진피는 피부의 더 깊은 곳에 위치하며 기저막에 의해 표피에 연결되어 있다. 이것은 섬유모세포, 지방세포 및 대식세포에 의해 형성되고; 혈관에 의해 관주되며, 촉각 및 온도의 감각을 전달하는 것을 책임지는 많은 신경 종말을 제공한다. 땀, 피지 및 아포크린 샘 뿐만 아니라 모낭은 진피에 위치하며, 이들의 기능은 피부의 완전성 및 탄성을 유지시키는 것이다.

[0003] 나이가 들에 따라, 피부의 기능에서의 점진적인 감소가 특히 피부의 불균질성의 출현을 발생시키는 것이 관찰된

다. 따라서, 피부는 노화를 통한 변화를 겪게 되고 이는 점차 그 외관에 영향을 주어 발적, 색소침착에 대한 변화, 견고함의 손실 및/또는 주름의 출현을 나타낸다. 자외선(UV)으로의 지속적 노출은 이러한 변화를 증강시키며, 성숙기에 도달하기 전에 그 출현을 촉진한다. 일부 개체에서, 심지어 피부 상의 과도한 발적 또는 반점과 관련된 장애 및/또는 질병이 발생한다. 따라서, 피부의 외관을 개선시키고, 그 안색을 고르게 하고, 주름을 감소시키고, 견고함을 개선시킬 수 있는 신규한 화합물을 개발할 필요가 있다.

[0004] 발적

[0005] 백인종에서 더 높은 발생률을 보이는 임상 징후로서 여겨지는 발적이 있는 피부 장애 중 하나는 장미증 (rosacea)이다. 장미증은 꽤 일반적인 피부의 만성 장애 또는 질병이고, 이것은 일반적으로 남성보다는 여성에서 그리고 특히 매우 창백한 피부를 지닌 백인에서 3세 내지 50세 사이에 나타난다. 장미증은 얼굴의 중심부에서 발병하며 가려움, 발적, 홍반, 구진, 농포, 혈관확장, 모세혈관확장, 통증 및 염증의 재발 에피소드를 특징으로 한다. 장미증의 증상은 일광, 더위, 높은 습도, 땀, 운동, 정서적 스트레스, 알코올 섭취 및 매운 음식에 의해 악화된다. 더욱이, 장미증을 지닌 사람은 보통 매우 건성 피부로 고생하며, 심지어 피부 박리를 일으킨다.

[0006] 장미증의 원인은 잘 확립되어 있지 않다. 최근까지, 일부 유형의 감염원이 원인이라고 여겨져서, 이의 치료에 항생제가 처방되었다; 그러나, 항생제를 이용한 치료는 단지 부분적인 개선만을 제공한다. 장미증을 치료하고 관련 염증으로 인한 피부의 색소침착에서의 이상을 예방하기 위해, 테트라사이클린, 담손(dapsone) 및 메트로나졸과 같은 항생제가 기재되었다[*Woolery-Lloyd H. et al. "Acne and Rosacea in Skin of Color", Cosmetic Dermatology, (2011), 24:4, 159-162*].

[0007] 최근, 국소 호르몬인 브라디ки닌(bradykinin)이 혈관확장 효과를 지녀서, 혈관 투과성 및 염증을 증가시킬 수 있음이 제안되었다. 브라디ки닌의 그룹은 칼리크레인이라 불리는 효소에 의해 키니노겐(kininogen) 가수분해를 통해 저분자량 단백질로서 생성된다.

[0008] 칼리크레인 (KLK)은 상이한 생물학적 조직 및 유체에서 발견되는 세린 프로테아제의 그룹이다. 칼리크레인은 2 개의 주요 범주인 혈장 칼리크레인 및 조직 칼리크레인으로 분류된다[*Palouras et al., "The kallikrein world: an update on the human tissue kallikreins", Biol. Chem., (2006), 387, 643-652*]. 둘 모두의 범주는 그 분자량, 기질 특이성, 면역학적 특징 및 유전 구조에 있어서 현저하게 상이하다.

[0009] 조직 칼리크레인은 과립 각질형성세포에 의해 분비되는 세포외 세린 프로테아제이다[*Eissa et al., "Human tissue kallikreins as promiscuous modulators of homeostatic skin barrier functions". Biol. Chem., (2008), 389, 669-680*].

[0010] 각질층의 주요 칼리크레인은 KLK5, KLK7 및 KLK14이지만, 다양한 KLK가 과립층 및 각질층에서 그 활성 및 비활성 형태 둘 모두로 면역조직화학에 의해 검출되었다. 이들은 감염 후 항균성 웨티드의 활성화를 책임질 뿐만 아니라 각질세포들간의 부착을 책임지는 분자를 분해시키는 것이 발견되었다. 칼리크레인 mRNA는 또한 상피 모낭에서도 검출되었는데, 이는 모발의 발생에서의 KLK의 관여를 시사한다. 또한, 이들은 피지샘의 활성 및 피지의 형성에도 관여한다.

[0011] KLK는 KLK가 프로-KLK를 활성화시키는 일련의 반응에 의해 활성화되므로, KLK는 자유-라디칼 반응에서처럼, 그 농도, 특이성 및 활성 수준에 따라, 개시제, 증식자 및/또는 집행자로서 작용한다. 시험관내 연구에서, 프로-KLK5는 KLK14에 의해 활성화되고 KLK5는 프로-KLK7 및 프로-KLK14를 활성화시키는 것이 입증되었다.

[0012] 장미증에 의해 영향받은 피부에서 KLK5의 수준은 건강한 피부에서보다 높은 것으로 나타났다[*Yamasaki et al., "Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin", the FASEB J., (2006), 20, 2068-2080*]. 장미증에 의해 영향받은 피부에서는 염증 및 혈관형성에 관여하는 그 활성 형태 LL-37을 발생시키는 칼리크레인과 같은 각질층의 효소에 의해 처리되는 항균성 웨티드인 카텔리시딘 (cathelicidin)이 높은 수준으로 존재하여[*Morizane et al., "TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes" J Invest Dermatol., (2010), 130(5), 1297-1306*] 공지된 염증 작용제인 인터루킨 (IL-6, IL-8 등)과 같은 사이토카인 방출을 유도하는 것이 또한 관찰되었다[*Pistolic J et al., Host defence peptide LL-37 induces IL-6 expression in human bronchial epithelial cells by activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway, J Innate Immun. 2009;1(3):254-67*].

[0013] 보다 흔한 피부의 혈관 장애 중 또 다른 것으로는 모세혈관확장의 출현이 있으며, 이는 일반적으로 중심의 일부가 선홍색이고 방사 분지를 지니는 피부 표면에 가까운 얇은 피부 모세관으로서 나타난다. 이러한 피부 질환은

거미양 정맥(spider veins)으로도 알려져 있다. 모세혈관확장증은 UV 방사선으로의 노출, 스트레스, 환경 요인, 병변 및/또는 피부의 노화에 의해 자극될 수 있다.

[0014] 주름의 출현 및 견고함의 손실

콜라겐은 피부에서 가장 풍부한 단백질이고, 피부의 건조 중량의 70-80%를 차지하며, 그 기능을 유지하는데 필연적인 기계적 및 구조적 완전성을 피부에 제공한다. 많은 유형의 콜라겐이 존재하며, 콜라겐 I이 가장 흔하다. 이것은 원섬유형성이라 불리는 공정으로 콜라겐 섬유를 형성함에 의해 또한 관련된 원섬유의 형태로 구조화된다. 다른 유형의 콜라겐은 III, IV, VII 및 XII이다. 진피에서 두 번째로 가장 중요한 단백질은 탄력소이다. 탄력소는 원섬유 구조로 둘러싸인 중심 소수성 핵을 지니는 불용성 탄성 섬유의 형태로 구성된다. 이것은 콜라겐보다는 오히려 소수의 단백질이지만, 탄성의 유지 및 피부의 내성에 있어서 중요하다.

[0016] 진피의 이러한 세포와 결합 조직은 염증 반응의 결과로서 손상될 수 있다. 공격적 기후 또는 UV 광에의 노출은 피부의 염증 과정을 증가시키고 세포의 기질의 단백질분해 시스템을 활성화시키는 반응성 종의 생성을 자극한다. 혈관을 통해 피부로 방출되는 포식세포는 또한 염증을 야기하고 기질 금속단백분해효소(MMP)를 활성화시키는 프로테아제를 방출할 수 있다. 이러한 MMP는 염증 과정 후에 손상될 수 있었던 콜라겐 및 탄력소 분자를 분해시킨다. MMP-1은 콜라겐 I 및 III을 분해시키는 한편, MMP-12는 탄력소에 대해 가장 활성이다. 과도한 콜라겐 및 탄력소 분해의 결과는 이완(flaccid) 및 주름진 피부이다.

[0017] 나이가 들에 따라 사이토카인이 방출되는데 (염증노화(inflammaging) 이론), 이는 염증을 야기할 뿐만 아니라, 진피의 세포와 기질을 형성하고 콜라겐 및 탄력소와 같은 피부의 전체 구조를 물리적으로 지지하는 것을 책임지는 주요 단백질의 분해의 원인인, 콜라제나제와 같은 금속단백분해효소(MMP) 활성화제이다. 사이토카인은 또한 피부의 염증 및 광노화의 주요 원인들 중 하나인 자외선에의 노출을 통해 방출된다.

[0018] 염증 구성요소를 지니는 피부의 상이한 질환, 장애 또는 질병에서 일어나는 사이토카인의 방출은 또한 피부의 속성에 영향을 준다. 예를 들어, 장미증에 의해 영향을 받으면 높은 수준의 LL-37이 나타나고, 이는 다시 콜라겐 I 및 III의 발현을 억제하며 [Park H.J et al., "Collagen synthesis is suppressed in dermal fibroblasts by the human antimicrobial peptide LL-37", *J Invest Dermatol*, 2009, 129, 843-850], 이는, 더 큰 MMP의 활성과 함께 수명이 뒤로 갈수록 장미증에 걸린 피부를 더 약하게 만들고 이완되게 한다.

[0019] 피부의 색소침착

[0020] 피부의 색은 티로시나제에 의해 촉매화되는 멜라닌형성이라 불리는 과정에서, 표피의 멜라닌세포에 존재하는 기관(organule)인 멜라닌소체에서 합성되는 천연 색소침착 생체중합체인 멜라닌의 양, 분포 및 유형에 의해 주로 결정된다. 티로시나제는 멜라닌형성의 처음 두 결정적인 단계를 촉매화한다: 3,4-하이드록시페닐알라닌(DOPA)을 형성하기 위한 티로신의 하이드록실화 및 DOPA-퀴논을 형성하기 위한 DOPA의 후속 산화. 그 후, 멜라닌세포에서 합성된 멜라닌은 가지돌기를 통해 각질형성세포로 이동하고, 이로부터 멜라닌은 전체 표피 및 각질층을 통해 분배될 것이다. 이것이 피부의 착색을 결정하는 과정이다.

[0021] 피부의 천연 색소침착의 변경은 아메리카, 아시아 또는 유럽의 많은 사람들에게 여러 이유로 요망된다. 피부의 천연색을 변경하기 위한 이유들 중에서 피부미용 모델에게는 더 투명한 피부 및 주근깨 또는 흑자와 같은 피부상의 반점의 제거 또는 감소가 추구된다.

[0022] 염증 구성요소를 지닌 피부 장애 또는 질병에 걸린 사람은 염증-후 과다색소침착의 발생에 노출된다. 피부의 착색은 수년 동안 사람들의 관심사가 되어 왔다. 특히, 노화로 인한 것(피부의 반점, 주근깨 또는 일반적 노화)이거나, 장애 또는 질병으로 인한 것(기미, 간반, 염증후 과다색소침착)이건 간에 과다색소침착을 제거하는 능력은 균일한 피부색을 원하는 개인의 관심사이다. 마찬가지로, UV 방사선에 대한 노출이 연장되거나 과도한 경우, 암성의 과다색소침착된 병변 또는 흑색종[Doolley T.P., "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research", (1994), *Onco. Res.*, 6, 1-9] 뿐만 아니라 광노화로 인한 양성의 과다색소침착된 반점 및 멜라닌세포의 과도한 기능화가 발생할 수 있고, 이는 염증 과정 이후 손상된 피부를 재생하려는 시도에서 요구된 것보다 많은 멜라닌을 합성한다. 사이토카인, TNF- $\alpha$ , 인터루킨-6 및 인터루킨-8과 같은 염증의 매개 물질의 합성 및 방출에서의 증가 결과는 과다색소침착된 피부이다.

[0023] 화장품 업계는 사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 및/또는 멜라닌형성의 억제에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에 유용한 신규한 화합물을 개발하고자 상당한 노력을 기울여 왔다. 그러나, 종래 분야에 협존하는 화합물들 중 다수는 상기 언급된 활성들 중 하나 또는 일부에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에는 유용하지만, 상기 언급된

활성들 모두를 동시에 제공하는 종래 분야의 화합물은 찾기 어려웠다.

## 발명의 내용

### [0024] 발명의 상세한 설명

본 발명은 상기 언급된 문제에 대한 대안을 제공한다. 놀랍게도, 본 발명의 출원인은 특정의 합성 화합물이 피부 및/또는 점막의 치료 및/또는 관리에 상당한 효과를 지니고, 특히 이들은 사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 및/또는 멜라닌형성의 억제에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에 유용함을 발견하였다.

### [0026] 정의

본 발명의 이해를 돋기 위해, 본 발명의 상황에서 사용되는 일부 용어 및 표현의 의미가 포함된다.

본 발명의 상황에서, "피부"는 최상층 또는 각질층으로부터 최저층 또는 피하조직까지(이들 층 둘 모두를 포함함) 이를 포함하는 층인 것으로 이해된다. 이들 층은 다양한 유형의 세포, 예를 들어, 특히 각질형성세포, 섬유모세포, 멜라닌세포, 및/또는 지방세포로 구성된다.

본 발명의 상황에서, "피부의 관리"는 노화 및/또는 광노화의 징후의 예방을 포함한다.

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

용어 "치료"가 "미용적인 비-치료적"의 단서를 수반할 때, 이는, 피부 및/또는 점막의 미용적 특성, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 이들의 수화, 탄성, 견고함, 광택, 색조 또는 질감의 정도를 개선시키기 위해, 피부 및/또는 점막으로의 화합물의 적용을 나타낸다. 용어 "관리"는 본 발명에서 피부 및/또는 점막의 특성의 지속을 나타낸다. 상기 특성은 건강한 대상체 및 피부 및/또는 점막의 질병 및/또는 장애, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 피부 상의 궤양 및 손상, 건선, 피부염, 여드름 및 장미증을 나타내는 대상체 둘 모두에서 피부 및/또는 점막의 미용적 치료 및/또는 관리에 의해 개선되거나 유지될 수 있다.

본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 질병 또는 장애의 출현 전에 질병 또는 장애의 출현 또는 발생을 예방하거나, 지연시키거나, 방해하는 본 발명의 화합물의 능력을 나타낸다.

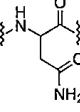
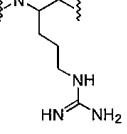
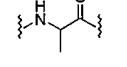
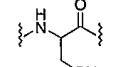
본 발명의 상황에서, 용어 "노화"는 나이가 들에 따라(세월에 따른 노화(chronoaging)), 또는 태양에의 노출을 통해(광노화) 또는 담배 연기, 춥거나 바람 부는 극한 기후 조건, 화학적 오염 물질 또는 오염원과 같은 환경 요인에의 노출을 통해 피부가 경험하는 변화를 말하며, 촉감을 통한 외적인 가시적 및/또는 인식 가능한 모든 변화, 예를 들어, 비제한적인 예로, 피부 상에의 불연속성의 발생, 예를 들어, 주름, 잔주름, 표정 주름, 임신선, 깊은 주름, 올통불통함 또는 거침, 모공 크기의 증가, 수분의 손실, 탄력의 손실,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

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

따라서, 예를 들어, Val은  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-COOH}$ 를 나타내고, Val-은  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CO-}$ 를 나타내며, -Val은  $-\text{NH}\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-COOH}$ 를 나타내고, -Val-은  $-\text{NH}\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CO-}$ 를 나타낸다. 따라서, 펩티드 결합을 나타내는 하이픈(-)은 기호의 오른쪽에 위치할 때에는 아미노산(본원에서는 통상적인 비이온화 형태로 나타내어짐)의

1-카르복실기 내의 OH를 제거하고, 기호의 왼쪽에 위치할 때에는 아미노산의 2-아미노기의 H를 제거하며, 이들 두 변형 모두가 동일한 기호에 적용될 수 있다(표 1 참조).

표 1. 아미노산 잔기의 구조 및 이들의 1- 및 3-문자 코드의 명명법

| 명칭                  | 잔기  | 기호                 | 잔기  |
|---------------------|---|--------------------|---|
| 아스파라길<br>-Asn-<br>N |  | 아르기닐<br>-Arg-<br>R |  |
| 발릴<br>-Val-<br>V    |  | 알라닐<br>-Ala-<br>A  |  |
| 트레오닐<br>-Thr-<br>T  |  | 세릴<br>-Ser-<br>S   |  |

[0036]

[0037] 약어 "Ac-"는 본 발명의 기재에서 아세틸 기( $\text{CH}_3\text{-CO-}$ )를 나타내기 위해 사용되며, 약어 "Palm-"은 팔미토일 기( $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$ )를 나타내기 위해 사용된다.

[0038]

용어 "비-사이클리 지방족 기"는 본 발명에서, 예를 들어, 비제한적인 예로, 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함하기 위해 사용된다.

[0039]

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

[0040]

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

[0041]

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

[0042]

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

[0043]

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

[0044]

용어 "사이클로알케닐"은 5 내지 24개, 바람직하게는 5 내지 16개, 더 바람직하게는 5 내지 14개, 더욱 더 바람

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

[0045] 용어 "사이클로알키닐"은 8 내지 24개, 바람직하게는 8 내지 16개, 더 바람직하게는 8 내지 14개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖고, 컨쥬게이션되거나 컨쥬게이션되지 않은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로옥트-2-인-1-일 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 사이클로알키닐 기는 또한 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있고, 이러한 기는, 예를 들어, 사이클로옥트-4-엔-2-이닐 기 및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0046] 용어 "아릴 기"는 6 내지 30개, 바람직하게는 6 내지 18개, 더 바람직하게는 6 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖고, 탄소-탄소 결합에 의해 결합 또는 융합된 1, 2, 3 또는 4개의 방향족 고리를 포함하는 방향족 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어, 특히 페닐, 나프틸, 디페닐, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라닐; 또는 아르알킬 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0047] 용어 "아르알킬 기"는 7 내지 24개의 탄소 원자를 갖는, 방향족 기로 치환된 알킬 기를 나타내며, 이러한 기는, 예를 들어,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-페닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-}(1\text{-나프틸)}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-}(2\text{-나프틸)}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-CH}(\text{페닐})_2$  및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0048] 용어 "헤테로사이클릴 기"는 고리 원자 중 하나 이상, 바람직하게는 고리 원자 중 1, 2 또는 3개가 탄소와 상이한 원소, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황인 3 내지 10원의 탄화수소화된 고리를 나타내며, 이는 포화되거나 불포화될 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로사이클은 융합된 고리의 시스템을 포함할 수 있는 사이클릭, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있거나 방향족일 수 있다. 용어 헤테로사이클릴에 대해 5 또는 6원의 고리를 나타내는 것이 가장 많이 선호된다. 포화 헤테로사이클릴 기의 예는 디옥산, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린 및 티오모르폴린이다. 헤테로방향족 기로도 공지된 방향족 헤테로사이클릴 기의 예는 피리딘, 피롤, 푸란, 티오펜, 벤조푸란, 이미다졸린, 퀴놀레인, 퀴놀린, 피리다진 및 나프티리딘이다.

[0049] 용어 "헤테로아릴알킬 기"는 치환되거나 비치환된 방향족 헤테로사이클릴 기로 치환된 알킬 기를 나타내며, 상기 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 상기 방향족 헤테로사이클릴 기는 2 내지 24개의 탄소 원자와 탄소 이외의 1 내지 3개의 원자를 가지며, 이러한 기는, 예를 들어,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-이미다졸릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-트리아졸릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-티에닐}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-푸릴}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-피롤리디닐}$  및 유사 기를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다.

[0050] 본 기술 분야에서 이해되는 바와 같이, 상기에 언급된 기에 대한 어느 정도의 치환이 있을 수 있다. 따라서, 본 발명의 임의의 기에서 치환이 있다. 본 발명의 기에서 치환된 기에 대한 본 명세서에서의 언급은 명시된 라디칼이 하나 이상의 치환기에 의해 이용가능한 하나 이상의 위치, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 위치, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 위치, 더욱 더 바람직하게는 1개의 위치에서 치환될 수 있음을 나타낸다. 이들 치환기는, 예를 들어, 알킬  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 하이드록실; 알콕실  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 아미노; 아미노알킬  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 카르보닐옥실  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 옥시카르보닐  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 할로겐, 예를 들어, 플루오라이드, 염소, 브롬 및 요오드; 시아노; 니트로; 아지드; 알킬설포닐  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 티올; 알킬티오  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; 아릴옥실, 예를 들어, 폐녹실;  $-\text{NR}_b(\text{C}=\text{NR}_b)\text{NR}_b\text{R}_c$ 를 포함하나, 이로 제한되지는 않으며; 여기서,  $\text{R}_b$  및  $\text{R}_c$ 는 독립적으로  $\text{H}$ , 알킬  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , 알케닐  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , 알키닐  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , 사이클로알킬  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , 아릴  $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ , 아르알킬  $\text{C}_7\text{-C}_{17}$ , 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 또는 아미노 기의 보호기에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

#### 본 발명의 화합물

[0052] 본 발명의 첫 번째 양태는 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0053]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0054] 상기 식에서,

[0055]  $AA_1$ 은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0056]  $AA_2$ 는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0057]  $AA_3$ 은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0058]  $AA_4$ 는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0059]  $AA_5$ 는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0060]  $AA_6$ 은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0061]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0062]  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0063]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0064] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Ala-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $AA_5$ 는 -Thr-인 것을 조건으로 하고;

[0065] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Val-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $AA_5$ 는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0066] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Val-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Asn-이고,  $AA_6$ 이 -Val-인 경우,  $AA_5$ 는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0067] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Val-이고,  $AA_3$ 이 -Arg-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_6$ 이 -Val-인 경우,  $AA_5$ 는 -Thr-인 것을 조건으로 하고;

[0068] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Val-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Asn-이고,  $AA_5$ 가 -Ala-이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $n+m+p+q$ 는 0인 것을 조건으로 하고;

[0069] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Ala-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $p+q$ 가 1 이상인 경우,  $AA_5$ 는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0070] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Ala-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Asn-이고,  $AA_5$ 가 -Thr-이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $n+m+p+q$ 는 1 이하인 것을 조건으로 하고;

[0071] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Ala-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Asn-이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $X$ 가 -Gly-이고,  $W$ 가 -Leu-인 경우,  $AA_5$ 는 -Thr-인 것을 조건으로 하고;

[0072] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Val-이고,  $AA_3$ 이 -Thr-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_5$ 가 -Ala-이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $p$  및  $q$ 는 0인 것을 조건으로 하고;

[0073] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가 -Ala-이고,  $AA_3$ 이 -Arg-이고,  $AA_4$ 가 -Val-이고,  $AA_6$ 이 결합이고,  $Y$ 가 -Ala-이고,  $Z$ 가 -Leu-인 경우,  $AA_5$ 는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0074]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5-CO-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 및 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에

의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0075]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 및 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0076]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아님을 특징으로 한다.

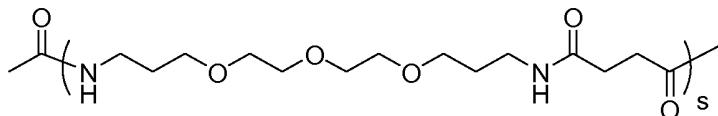
[0077] 기  $R_1$  및  $R_2$ 는 펩티드 서열의 아미노-말단 단부(N-말단) 및 카르복시-말단(C-말단)에 각각 결합된다.

[0078] 한 바람직한 구체예에 따르면,  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체 또는  $R_5-CO-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_5$ 는 치환되거나 비치환된 알킬 라디칼  $C_1-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 알케닐  $C_2-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 알키닐  $C_2-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알킬  $C_3-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐  $C_5-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐  $C_8-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 아릴  $C_6-C_{30}$ , 치환되거나 비치환된 아르알킬  $C_7-C_{24}$ , 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 사슬의 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴 알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며,  $R_5-CO-$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 H, 200 내지 35000 돌턴으로 이루어진 분자량을 지니는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 아세틸, 3차-부타노일, 프레닐, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 사이클로헥산카르복실, 옥타노일, 테카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는,  $R_1$ 은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일이다. 한 더욱 더 바람직한 구체예에서,  $R_1$ 은 아세틸 또는 팔미토일이다.

[0079] 또 다른 바람직한 구체예에 따르면,  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$ ,  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 알킬  $C_1-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 알케닐  $C_2-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 알키닐  $C_2-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알킬  $C_3-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐  $C_5-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐  $C_8-C_{24}$ , 치환되거나 비치환된 아릴  $C_6-C_{30}$ , 치환되거나 비치환된 아르알킬  $C_7-C_{24}$ , 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 사슬의 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴 알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며,  $-NR_3R_4$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 임의로,  $R_3$  및  $R_4$ 는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 결합되어, 질소 원자와 함께 사이클을 형성할 수 있다. 더욱 바람직하게는,  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$  또는  $-OR_3$ 이다. 더욱 바람직하게는,  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 200 내지 35000 돌턴으로 이루어진 분자량을 지니는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는,  $R_3$ 는 H이고,  $R_4$ 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실, 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직한 한 구체예에 따르면,  $R_2$ 는  $-OH$  및  $-NH_2$ 로부터 선택된다.

[0080] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R_1$ 은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 바람직하게는  $R_1$ 은 H, 아세틸 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고  $R_2$ 는  $-OH$  및  $-NH_2$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0081] 또 다른 특정 구체예에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체의 가장 바람직한 구조는 기  $(-CH_2-CH_2-O)_r-H$  (여기서, r은 4 내지 795로 이루어진 수이다) 및 하기 기이다:



[0082]

상기 식에서,  $s$ 는 1 내지 125으로 이루어진 수이다.

[0084] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 0이다.

[0085] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면,  $R_1$ 은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고,  $AA_1$ 은  $-L\text{-Ser-}$ 이고,  $AA_2$ 는  $-L\text{-Val-}$ 이고,  $AA_3$ 은  $-L\text{-Arg-}$ 이고,  $AA_4$ 는  $-L\text{-Val-}$ 이고,  $AA_5$ 는  $-L\text{-Ala-}$ 이고,  $AA_6$ 은  $-L\text{-Val-}$ 이고,  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$  및  $-OR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되고, 바람직하게는  $R_2$ 는  $-OH$  또는  $-NH_2$ 이다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 아세틸 또는 팔미토일이고,  $R_2$ 는  $-NH_2$ 이다. 더욱 더 바람직하게는,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 0이다.

[0086] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면  $R_1$ 은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일에 의해 형성된 군으로부터 선택되고,  $AA_1$ 은 결합이고,  $AA_2$ 는  $-L\text{-Ala-}$ 이고,  $AA_3$ 은  $-L\text{-Thr-}$ 이고,  $AA_4$ 는  $-L\text{-Asn-}$ 이고,  $AA_5$ 는  $-L\text{-Thr-}$ 이고,  $AA_6$ 은 결합이고,  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$  및  $-OR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로부터 선택되고, 바람직하게는  $R_2$ 는  $-OH$  또는  $-NH_2$ 이다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 아세틸 또는 팔미토일이고,  $R_2$ 는  $-NH_2$ 이다. 더욱 더 바람직하게는,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 0이다.

[0087] 특히, 화학식 (I)에 따라 제시되는 본 발명의 화합물은 표 2에 개요된 펩티드 서열의 군으로부터 선택된다:

|   |   |
|---|---|
| Ac- Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                     | Ac-Gly-Val-Ala-Arg-Asn-Thr-OH           |
| Ac- Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                     | Ac-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-OH           |
| Ac-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-OH           |
| Ac-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-OH           |
| Ac-Ser-Val-Arg-Val-Thr-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH           |
| Ac-Ser-Ala-Thr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Ala-Thr-Val-Ala-Val-OH           |
| Ac-Ser-Ala-Arg-Asn-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-OH           |
| Ac-Ser-Ala-Arg-Val-Thr-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH       |
| Ac-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-Ala-OH       |
| Ac-Ser-Val-Thr-Asn-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                      | Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-Ala-OH   |
| Ac-Ala-Arg-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-OH               |
| Ac-Ala-Thr-Val-Thr-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-OH               |
| Ac-Ala-Thr-Asn-Ala-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ser-Va-Arg-Val-Ala-OH                |
| Ac-Val-Thr-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ala-Arg-Asn-Thr-OH                   |
| Ac-Val-Thr-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ala-Thr-Asn-Ala-OH                   |
| Ac-Ala-Arg-Asn-Ala-NH <sub>2</sub>  | Ac-Val-Arg-Asn-Thr-OH                   |
| Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>  | Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-OH                   |
| Ac-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub> | Ac-Ala-Thr-Val-Thr-OH                   |
| Ac-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub> | Ac-Val-Thr-Asn-Ala-OH                   |
| Ac-Ser-Val-Arg-Val-Thr-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub> | Palm-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-Arg-Lys-OH |
| Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub> | Palm-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH         |
| Ac-Ala-Thr-Asn-Ala-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>         | Palm-Val-Thr-Asn-Thr-Gln-Phe-OH         |
| Ac-Ala-Arg-Asn-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>         | Palm-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-OH         |
| Ac-Val-Thr-Asn-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>         | Palm-Ser-Ala-Arg-Val-Thr-Val-OH         |
| Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>           | Palm-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-OH         |
| Palm-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-Ala-Leu-NH <sub>2</sub>                            | Palm-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-OH         |
| Palm-Ile-Ile-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                            | Palm-Ala-Thr-Asn-Ala-Val-OH             |
| Palm-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-Ala-NH <sub>2</sub>                                | Palm-Ala-Arg-Asn-Ala-OH                 |

[0088]

|  |  |
|--|--|
| Palm-Leu-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub> | Palm-Val-Thr-Asn-Thr-OH  |
| Palm-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>     | Palm-Ala-Thr-Val-Thr-OH  |
| Palm-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-NH <sub>2</sub>     | Palm-Ala-Thr-Asn-Thr-OH  |
| Palm-Ser-Ala-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>     | Ac-Ser-Val-Arg-Asn-Ala-Val-Leu-NH <sub>2</sub>                               |
| Palm-Ser-Val-Arg-Val-Thr-Val-NH <sub>2</sub>     | Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-Ala-NH <sub>2</sub>                           |
| Palm-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>     | Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-Ala-NH <sub>2</sub>                               |
| Palm-Gly-Ala-Ala-Thr-Asn-Ala-NH <sub>2</sub>     | Ac-Ile-Ser-Val-Thr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                               |
| Palm-Val-Thr-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>             | Ac-Ser-Ala-Arg-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>                                       |
| Palm-Ala-Thr-Val-Thr-NH <sub>2</sub>             | Ac-Ser-Ala-Thr-Val-Thr-NH <sub>2</sub>                                       |
| Palm-Ala-Thr-Asn-Ala-NH <sub>2</sub>             | Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Ala-NH <sub>2</sub>                                       |
| Palm-Ala-Thr-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>             | Ac-Ala-Arg-Asn-Thr-Val-NH <sub>2</sub>                                       |
| Palm-Ala-Arg-Asn-Thr-NH <sub>2</sub>             | Ac-Ala-Thr-Val-Thr-Val-NH <sub>2</sub>                                       |
| H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>        | Ac-Ala-Thr-Asn-Ala-Val-NH <sub>2</sub>                                       |
| H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH                     | H-Ala-Thr-Asn-Thr-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>         |
| H-Ala-Thr-Asn-Thr-OH                             | H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub> |

[0089]

표 2

[0090]

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

[0091]

예를 들어, AA<sub>1</sub>이 Ser일 수 있는 것으로 언급되는 경우, AA<sub>1</sub>은 -L-Ser-, -D-Ser- 또는 이들 둘의 혼합물, 라세미체 또는 비-라세미체로부터 선택됨이 이해된다. 같은 방식으로, AA<sub>2</sub>가 -Ala-일 수 있는 것으로 언급되는 경우, 이것은 -L-Ala-, -D-Ala- 또는 이들 둘의 혼합물, 라세미체 또는 비-라세미체일 수 있음이 이해된다. 본 문헌에 기재된 제조 절차는 당업자가 올바른 입체형태를 갖는 아미노산을 선택함으로써 본 발명의 화합물의 입체이성질체 각각을 얻을 수 있게 한다.

[0092]

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

[0093]

본 발명의 상황에서, n, m, p 또는 q가 0이 아닌 경우, W, X, Y 및/또는 Z의 특성은 본 발명의 화합물의 활성을 방해하는 것이 아니라, 이는 사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 및/또는 멜라닌형성의 억제에 기여하거나 또는 이들에 영향을 주지 않음이 명백히 이해된다.

[0094]

본 발명에 의해 제공되는 화합물의 미용적 및 약학적으로 허용되는 염은 또한 본 발명의 분야 내에서 확인된다. 용어 "미용적 또는 약학적으로 허용되는 염"은 동물, 더욱 특히 인간에서의 이의 사용이 인식된 염을 의미하며, 염기 부가염(이들이 무기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 망간, 구리, 아연 또는 알루미늄)이든, 유기 염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘 또는 피페라진)이든 간에); 또는 산 부가염(이들이 유기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말로네이트, 말레이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 아스파테이트, 글루타메이트, 석시네이트, 올레이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 파모에이트 또는 글루코네이트)이든, 무기염(예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 클로라이드, 살레이트, 보레이트 또는 카르보네이트)이든 간에)을 형성하기 위해 사용되는 염을 포함한다. 염이

미용적 또는 약학적으로 허용된다면, 염의 특성은 중요하지 않다. 본 발명의 화합물의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염은 종래 기술에 널리 공지된 통상적인 방법에 의해 수득될 수 있다[Berge S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", (1977), *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19].

[0096] 본 발명의 화합물의 제조 절차

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

[0098] 예를 들어, 본 발명의 화합물 (I), 이의 입체이성질체 및 이의 혼합물을 수득하는 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0099] - 보호된 N-말단 단부 및 자유로운 C-말단 단부를 갖는 아미노산과 자유로운 N-말단 단부 및 보호되거나 고체 지지체에 결합된 C-말단 단부를 갖는 아미노산의 커플링 단계;

[0100] - N-말단 단부의 보호기의 제거 단계;

[0101] - 요망되는 펩티드 서열이 수득될 때까지 커플링 순서 및 N-말단 단부의 보호기의 제거의 반복 단계;

[0102] - C-말단 단부의 보호기의 제거 또는 고체 지지체의 분해 단계.

[0103] 바람직하게는, C-말단 단부는 고체 지지체에 결합되고, 상기 방법은 고체 상으로 수행되고, 따라서, 보호된 N-말단 단부 및 자유로운 C-말단 단부를 갖는 아미노산과 자유로운 N-말단 단부 및 중합체 지지체에 결합된 C-말단 단부를 갖는 아미노산의 커플링; N-말단 단부의 보호기의 제거; 및 요망되는 길이의 화합물을 이에 따라 수득하는데 필요한 만큼 많은 횟수로 상기 순서의 반복 후, 최종적으로 본래의 중합체 지지체로부터 합성된 화합물의 분해를 포함한다.

[0104] 아미노산의 측쇄의 작용기는 편리하게는 합성 전체에 걸쳐 일시적 또는 영구적 보호기로 보호된 채로 유지되며, 중합체 지지체로부터 펩티드의 분해 공정과 동시에 또는 직교하여 보호되지 않을 수 있다.

[0105] 대안적으로, 고체 상 합성은 펩티드와 중합체 지지체 또는 중합체 지지체에 사전에 결합된 아미노산의 펩티드를 커플링시키는 수렴성 전략을 이용하여 수행될 수 있다. 수렴성 합성 전략은 당업자에 의해 널리 공지되어 있고, 문헌[Lloyd-Williams P. et al., "Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis", (1993), *Tetrahedron*, 49(48), 11065-11133]에 기재되어 있다.

[0106] 상기 공정은 종래 분야에 공지된 표준 절차 및 조건을 이용하여 무작위 순서(indiscriminant order)의 N-말단 및 C-말단 단부의 탈보호 및/또는 중합체 지지체로부터 펩티드의 분해의 추가 단계를 포함할 수 있고, 이후 이를 말단의 작용기가 변형될 수 있다. N-말단 및 C-말단 단부의 임의의 변형은 중합체 지지체에 고정된 화학식 (I)의 펩티드를 이용하여 수행될 수 있거나, 펩티드가 중합체 지지체로부터 분리된 후에 수행될 수 있다.

[0107] 임의로, R<sub>1</sub>은 적절한 염기 및 용매의 존재하에서 친핵성 치환 반응을 통한 본 발명의 화합물의 N-말단 단부와 R<sub>1</sub>이 상기 언급된 의미를 갖고, X가 이탈기, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 토실기, 메실기 및 할로겐기인 R<sub>1</sub>-X 화합물의 반응에 의해 도입될 수 있고; 여기서, N-C 결합 형성과 관련되지 않은 작용기를 갖는 단편은 일시적 또는 영구적 보호기로 적합하게 보호된다.

[0108] 임의로 및/또는 추가로, R<sub>2</sub> 라디칼은 적절한 용매 및 염기, 예를 들어, 특히 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA) 또는 트리에틸아민 또는 첨가제, 예를 들어, 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시아자벤조트리아졸(HOAt) 및 탈수제, 예를 들어, 카르보디이미드, 우로늄 염, 포스포늄 염 또는 아미디늄 염의 존재하에서 R<sub>2</sub>가

$-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  또는  $-SR_3$ 인 화합물  $HR_2$ 와  $R_2$ 가  $-OH$ 인 화학식 (I)의 펩티드에 해당하는 상보적 단편의 반응에 의하거나, 아실 할라이드와, 예를 들어, 티오닐 클로라이드의 사전 형성, 및 이에 따라 일반 화학식 (I)의 본 발명에 따른 펩티드를 수득함으로써 도입될 수 있고, 여기서 N-C 결합 형성과 관련되지 않은 작용기를 갖는 단편은 일시적 또는 영구적 보호기로 적합하게 보호되거나, 대안적으로, 다른  $R_2$  라디칼은 중합체 지지체로부터 펩티드 분해 방법으로의 동시 혼입에 의해 도입될 수 있다.

[0109] 당업자는 C-말단 및 N-말단 단부의 탈보호/분해 단계 및 이들의 이후의 유도체화는 종래 기술에 공지된 방법에 따라 다양한 순서로 수행될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0110] 용어 "보호기"는 유기 작용기를 차단하고, 조절된 조건에서 제거할 수 있는 기를 나타낸다. 보호기, 이의 상대 반응성 및 이들이 비활성인 채로 유지되는 조건은 당업자에게 공지되어 있다.

[0111] 아미노산에 대한 대표적 보호기의 예는 특히 아미드, 예를 들어, 아미드 아세테이트, 아미드 벤조에이트, 아미드 피발레이트; 카르바메이트, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐(Cbz 또는 Z), 2-클로로벤질(CIZ), 파라-나트로벤질 옥시카르보닐(pNZ), 3차-부틸옥시카르보닐(Boc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시카르보닐(Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카르보닐(Teoc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 또는 알릴옥시카르보닐(Alloc), 트리틸(Trt), 메톡시트리틸(Mtt), 2,4-디나트로페닐(Dnp), N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde), 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소-사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸(ivDde), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에톡시카르보닐(Adpoc); 바람직하게는, Boc 또는 Fmoc이다.

[0112] 카르복실기에 대한 대표적 보호기의 예는 에스테르, 예를 들어, 특히 3차-부틸 에스테르(tBu), 알릴 에스테르(Al1), 트리페닐메틸 에스테르(Trt 에스테르), 사이클로헥실 에스테르(cHx), 벤질 에스테르(Bz1), 오르토-나트로벤질 에스테르, 파라-나트로벤질 에스테르, 파라-메톡시벤질 에스테르, 트리메틸실릴에틸 에스테르, 2-페닐이소프로필 에스테르, 플루오레닐메틸 에스테르(Fm), 4-(N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸]아미노)벤질 에스테르(Dmab)이며; 본 발명의 바람직한 보호기는 Al1, tBu, cHx, Bz1 및 Trt 에스테르이다.

[0113] 삼기능 아미노산의 측쇄는 N-말단 및 C-말단의 보호기에 직교하는 일시적 또는 영구적 보호기를 이용하여 합성 과정 동안 보호될 수 있다.

[0114] 트레오닌 및 세린 측쇄는 tBu, Bz1, Trt 및 Ac에 의해 형성된 군으로부터 선택된 보호기에 의해 보호된다. 아스파라긴 측쇄의 아미드기는 Trt 기 또는 잔틸기(Xan)에 의해 보호될 수 있거나, 보호되지 않은 채로 사용될 수 있다. 아르기닌 측쇄는 Tos, 4-메톡시-2,3,6-트리메틸벤젠설포닐(Mtr), Alloc, 니트로, 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-설포닐(Pbf) 및 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설포닐(Pmc)에 의해 형성된 군으로부터 선택된 보호기에 의해 보호된다.

[0115] 한 바람직한 구체예에서, 이용되는 보호기 전략은 아미노기가 Boc에 의해 보호되고, 카르복실기가 Bz1, cHx 또는 Al1 에스테르에 의해 보호되고, 트레오닌 및 세린 측쇄가 Bz1 기에 의해 보호되고, 아르기닌 측쇄가 Tos에 의해 보호되고, 아스파라긴이 이의 측쇄에서 보호되지 않은 채로 사용되는 전략이다.

[0116] 또 다른 바람직한 구체예에서, 이용되는 보호기 전략은 아미노기가 Fmoc에 의해 보호되고, 카르복실기가 tBu, Al1 또는 Trt 에스테르에 의해 보호되고, 트레오닌 및 세린 측쇄가 tBu에 의해 보호되고, 아르기닌 측쇄가 Pmc 또는 Pbf 기에 의해 보호되고, 아스파라긴이 이의 측쇄에서 Trt 기에 의해 보호된 채로 사용되는 전략이다.

[0117] 상기 및 추가 보호기, 이의 도입 및 제거의 예는 문헌[Atherton B. and Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]에서 발견될 수 있다. 용어 "보호기"는 또한 고체 상 합성에서 사용되는 중합체 지지체를 포함한다.

[0118] 합성이 고체 상에서 전체적 또는 부분적으로 발생하는 경우, 본 발명의 공정에서 사용되는 가능한 고체 지지체는 폴리스티렌 지지체, 폴리스티렌에 이식된 폴리에틸렌 글리콜 및 유사한 것들, 예를 들어, 비제한적으로, p-메틸벤즈하이드릴아민 수지(MBHA)/Matsueda G.R. et al., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 45-50], 2-클로로트리틸 수지/Barlos K. et al., "Darstellung geschdttzter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3943-3946; Barlos K. et al., "Veresterung von partiell geschutzten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3947-3951], TentaGel 수지(Rapp Polymere GmbH), ChemMatrix 수지(Matrix Innovation, Inc) 및 5-(4-아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시) 밸레르산(PAL)과 같은 불안정한 링커를 포함하거나

포함하지 않을 수 있는 유사한 것들[Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), *J. Org. Chem.*, 55, 3730-3743], 2-[4-아미노메틸-(2,4-디메톡시페닐)] 페녹시아세트산(AM)[Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), *Tetrahedron Lett.*, 28, 3787-3790], Wang[Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzylloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), *J.Am. Chem. Soc.*, 95, 1328-1333] 및 중합체 지지체로부터 화합물의 동시 탈보호 및 분해를 가능케 하는 유사한 것들을 포함한다.

**[0119] 본 발명의 미용 또는 약학적 조성물**

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

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

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

투여되어야 하는 본 발명의 화합물의 미용적 또는 약학적 유효량, 뿐만 아니라 이들의 투여량은 환자의 연령, 상태, 치료되고/되거나 관리되는 질환, 장애 또는 질병의 특성 또는 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 화합물의 특정 특성을 포함하는 다수의 요인에 좌우될 것이다.

"미용적 및 약학적 유효량"은 비독성이나, 본 발명의 화합물 또는 화합물들이 요망되는 효과를 제공하기에 충분한 양을 의미하는 것이 이해된다. 본 발명의 화합물은 요망되는 효과를 달성하기 위해 미용적 또는 약학적으로 효과적인 농도로 본 발명의 미용적 또는 약학적 조성물에서 사용되며; 조성물의 전체 중량과 관련하여 바람직한 형태로, 0.00000001%(중량 기준) 내지 20%(중량 기준); 바람직하게는 0.000001%(중량 기준) 내지 15%(중량 기준), 더욱 바람직하게는 0.00001%(중량 기준) 내지 10%(중량 기준), 더욱 더 바람직하게는 0.0001%(중량 기준) 내지 5%(중량 기준)로 본 발명의 미용적 또는 약학적 조성물에서 사용된다.

일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염은 또한 미용적 또는 약학적 전달 시스템 및/또는 지속 방출 시스템으로 혼입될 수 있다.

용어 "전달 시스템"은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 애쥬번트, 부형제 또는 담체에 관한 것이다. 이들 미용적 또는 약학적 담체는 액체, 예를 들어, 물, 오일 또는 계면활성제, 예를 들어, 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 예를 들어, 비제한적인 예로, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름, 캐스터유, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 에테르 설페이트, 설페이트, 베타인, 글리코시드, 말토시드, 지방 알코올, 노녹시놀, 폴록사미, 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 텍스트로스, 글리세롤, 디지토닌 및 유사한 것일 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 다양한 전달 시스템에서 사용될 수 있는 희석제, 애쥬번트 또는 부형제를 인지한다.

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

전달 또는 지속 방출 시스템의 예는, 비제한적인 예로, 활성소(active principle)의 더 큰 침투를 달성하고/하거나 이의 약동학 및 약역학 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있는 리포솜, 혼합된 리포솜, 올레오솜, 니오솜(niosome), 에토솜(ethosome), 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고체 지질 나노입자, 나노구조화된 지질 담체, 스폰지, 사이클로렉스트린, 소포, 마이셀, 계면활성제의 혼합된 마이셀, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 밀리스피어(millisphere), 마이크로스피어(microsphere) 및 나노스피어(nanosphere), 리포스피어(liposphere),

밀리캡슐(millcapsule), 마이크로캡슐 및 나노캡슐, 뿐만 아니라 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼을 포함한다. 바람직한 전달 또는 지속 방출 시스템은 리포솜, 계면활성제-인지질 혼합 마이셀, 마이크로에멀젼, 더욱 바람직하게는 역 마이셀의 내부 구조를 갖는 유중수 마이크로에멀젼 및 마이크로에멀젼을 함유하는 나노캡슐이다.

[0129] 지속 방출 시스템은 종래 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이들을 함유하는 조성물은, 예를 들어, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치 및 미세전자 패치를 포함하는 국소 또는 경피 투여, 또는 전신 투여, 예를 들어, 비제한적인 예로, 경구 또는 비경구 경로, 예를 들어, 비내, 직장 또는 피하 이식 또는 주사, 또는 특정 신체 부분으로의 직접 이식 또는 주사에 의해 투여될 수 있고, 이는 바람직하게는 본 발명의 화합물의 비교적 일정한 양을 방출해야 한다. 지속 방출 시스템에 함유된 화합물의 양은, 예를 들어, 조성물이 투여되어야 하는 부위, 본 발명의 화합물의 동역학 및 방출 지속기간, 뿐만 아니라 치료되고/되거나 관리되는 질환, 장애 및/또는 질병의 특성에 좌우될 것이다.

[0130] 본 발명의 화합물은 또한 고체 유기 중합체 또는 고체 무기 지지체, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 탤크(talc), 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린에 흡착될 수 있다.

[0131] 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 피부와 직접 접촉되는 직물, 부직포 직물 및 의료 장치로 혼입될 수 있고, 이에 따라 직물, 부직포 직물 또는 의료 장치에 대한 결합 시스템의 생체내분해에 의해서나, 체내 수분, 피부의 pH 또는 체온으로 인한 신체와 이들 사이의 마찰에 의해서이든 간에 본 발명의 화합물을 방출할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 신체와 직접 접촉되는 의복을 제조하기 위해 사용되는 직물 및 부직포 직물로 혼입될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 함유하는 직물, 부직포 직물 및 의료 장치는 사이토카인 방출의 억제, 기질 금속단백분해효소 활성의 억제 및/또는 멜라닌형성의 억제에 의해 개선되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 관리에 사용된다.

[0132] 상기 기재된 전달 시스템 및/또는 지속 방출 시스템인 직물, 부직포 직물, 의복, 의료 장치 및 이들에 화합물을 고정시키기 위한 수단의 예는 문헌에서 발견될 수 있고, 이는 종래 분야에서 공지되어 있다[Schaab C.K (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", Int. J. Pharm., (2002), 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" Curr. Probl. Dermatol., (2006), v.33, Hippler U.C. and Eisner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R.K. et al, "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", J. Cont. Release, (2004), 97(2), 313-320]. 바람직한 직물, 부직포 직물, 의복 및 의료 장치는 봉대, 거즈, t-셔츠, 양말, 타이츠, 속옷, 거들, 장갑, 기저귀, 생리대, 드레싱, 침대보, 손수건, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치, 미세전자 패치 및/또는 안면 마스크이다.

[0133] 본 발명의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 또는 약학적 조성물은 요망되는 투여 형태를 제형화시키는데 필요한 미용적 또는 약학적으로 허용되는 부형제를 임의로 포함하는 국소 또는 경피 적용의 다양한 유형의 조성물에서 사용될 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물을 함유하는 미용적 또는 약학적 조성물에서 사용될 수 있는 다양한 부형제를 인지한다.

[0134] 국소 또는 경피 적용의 조성물은 임의의 고체, 액체 또는 반고체 제형, 예를 들어, 비제한적인 예로, 크림, 다중 에멀젼, 예를 들어, 비제한적인 예로, 물 에멀젼 중 오일 및/또는 실리콘, 유중수 및/또는 실리콘 에멀젼, 물/오일/물 또는 물/실리콘/물 유형 에멀젼 및 오일/물/오일 또는 실리콘/물/실리콘 유형 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 밀크, 포움, 로션, 젤, 크림 젤, 하이드로알코올 용액, 하이드로글리콜 용액, 하이드로젤, 리니멘트(liniment), 혈청(sera), 비누, 샴푸, 컨디셔너(conditioner), 세럼(serum), 다당류 필름, 연고, 무스(mousse), 포마드(pomade), 파우더, 막대, 연필 및 스프레이 또는 에어로졸(스프레이), 예를 들어, 리브-온(leave-on) 및 린스-오프(rinse-off) 제형으로 생성될 수 있다. 이들 국소 또는 경피 적용 제형은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 다양한 유형의 고체 부속물, 예를 들어, 비제한적인 예로, 봉대, 거즈, t-셔츠, 양말, 타이츠, 속옷, 거들, 장갑, 기저귀, 생리대, 드레싱, 침대보, 손수건, 접착 패치, 비-접착 패치, 밀폐 패치, 미세전자 패치 또는 안면 마스크로 혼입될 수 있거나, 이들은 특히 다양한 메이크-업 제품, 예를 들어, 메이크-업 파운데이션, 예를 들어, 액체 파운데이션 및 컴팩트 파운데이션, 메이크-업 제거 로션, 메이크-업 제거 밀크, 눈밑 컨실러(under-eye concealer), 아이 셋도우, 립스틱, 립 프로텍터(lip protector), 립 글로스 및 파우더로 혼입될 수 있다.

[0135] 본 발명의 미용적 또는 약학적 조성물은 본 발명의 화합물의 경피 흡수를 증가시키는 작용제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 디메틸 설포시드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 계면활성제, 아존(1-도데실아자사

이클로헵탄-2-온), 알코올, 우레아, 에톡시디글리콜, 아세톤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 미용적 또는 약학적 조성물은 본 발명의 화합물의 더 큰 침투를 달성하기 위해 이온삼투요법, 소노포레시스, 전기천공, 미세전자 폐치, 기계적 압력, 삼투압 구배, 폐쇄 치료, 미세주사 또는 압력에 의한 바늘이 없는 주사, 예를 들어, 산소 압력에 의한 주사, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 치료되는 국소 부위에 적용될 수 있다. 적용 부위는 치료되거나 예방되는 질환, 장애 및/또는 질병의 특성에 의해 결정될 것이다.

[0136] 또한, 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 또는 약학적 조성물은 경구 투여를 위한 다양한 유형의 제형, 바람직하게는 경구 미용제 또는 약물의 형태, 예를 들어, 비제한적인 예로, 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐, 경질 캡슐, 정제, 예를 들어, 당 코팅된 정제, 정제, 환약, 파우더, 과립, 츄잉 검, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 시럽, 엘리서, 다당류 필름, 젤리 또는 젤라틴, 및 당업자에 의해 공지된 임의의 다른 형태로 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 형태의 기능성 식품 또는 강화 식품, 예를 들어, 비제한적인 예로, 식이성 바(dietary bar) 또는 컴팩트 또는 비-컴팩트 파우더로 혼입될 수 있다. 이들 파우더는 물, 소다, 낙농 제품, 대두 유도체에 용해될 수 있거나, 식이성 바에 혼입될 수 있다. 본 발명의 화합물은 경구 조성물 또는 식품 보충제를 위한 통상적인 부형제 및 애쥬번트, 예를 들어, 비제한적인 예로, 식품 산업에서 통상적인 지방 성분, 수성 성분, 습윤제, 보존제, 조직화제, 착향제, 방향제, 항산화제 및 착색제와 함께 제형화될 수 있다.

[0137] 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 미용적 또는 약학적 조성물은 또한 국소 또는 경피 경로 뿐만 아니라, 임의의 다른 적절한 경로, 예를 들어, 경구 또는 비경구 경로에 의해 투여될 수 있고, 이들은 요망되는 투여 형태의 제형에 필요한 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 것이다. 본 발명의 상황에서, 용어 "비경구"는 코, 귀, 안구, 직장, 요도, 질, 피하, 피내 경로, 혈관내 주사, 예를 들어, 정맥내, 근내, 안구내, 유리체내, 각막내, 척수내, 골수내, 두개내, 자궁경부내, 대뇌내, 수막내, 관절내, 간내, 흉곽내, 기관내, 수막강내 및 복막내, 및 임의의 또 다른 유사한 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 당업자는 본 발명의 화합물을 함유하는 미용적 또는 약학적 조성물이 투여될 수 있는 다양한 수단을 인지한다.

[0138] 본 발명에 기재된 미용적 또는 약학적 조성물에 함유된 미용적 또는 약학적으로 허용되는 애쥬번트는 미용적 또는 약학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 추가 성분, 예를 들어, 비제한적인 예로, 사이토카인 방출을 억제하는 다른 작용제, 기질 금속단백분해효소를 억제하는 다른 작용제, 다른 표백제 또는 탈색제, 다른 멜라닌 합성 억제제, 다른 항염증제 및/또는 진통제, 다른 항-가려움 작용제, 다른 혈관형성 억제제, 다른 항-발적 작용제, 혈관 투과성을 억제하는 작용제, 정맥강화 작용제(venotonic agent), 모세관 순환 및/또는 미세순환에 대해 작용하는 작용제, 진정제, 자외선 A 및/또는 B 광선 및/또는 적외선 A 광선에 대해 활성인 다른 일광차단제 및 유기 또는 무기 광보호제, 칼리크레이인, 백혈구 엘라스탄 또는 카텝신 G와 같은 세린 프로테아제를 억제하는 작용제, 멜라닌세포 증식을 자극하는 작용제, 민감성 피부의 치료 및/또는 관리를 위한 작용제, PPAR $\gamma$ 를 조절하는 작용제, 뉴런의 세포외유출을 억제하는 작용제, 근수축을 억제하는 작용제, 노화방지제, 항-주름 작용제, 발한억제제(antiperspirant agent), 마취제, 아세틸콜린-수용체 응집의 억제제, 항콜린제, 멜라닌 합성 자극제, 전색소침착 작용제(propigmenting agent), 자가-태닝제, NO-합성효소 억제제, 5 $\alpha$ -환원효소 억제제, 리실- 및/또는 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 항산화제, 자유 라디칼 제거제 및/또는 대기오염에 대한 작용제, 반응성 카르보닐 종 제거제, 항-무효소당화 작용제, 항히스타민 작용제, 항바이러스 작용제, 항기생충 작용제, 유화제, 피부연화제, 유기 용매, 액체 분사제, 피부 컨디셔너, 습윤제, 수분을 보유하는 물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시 산, 보습제, 가수분해 표피 효소, 비타민, 아미노산, 단백질, 안료 또는 착색제, 염료, 생체중합체, 젤화 중합체, 중점제, 계면활성제, 연화제, 유화제, 결합제, 보존제, 눈밑 처진 살(bag)을 감소시키거나 치료할 수 있는 작용제, 각질제거제(exfoliating agent), 각질용해제, 박리제(desquamating agent), 항미생물제, 항진균제, 정진균제, 살균제, 정균제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 자극하는 작용제 및/또는 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 억제하거나 방지할 수 있는 작용제, 콜라겐 합성-자극제, 탄력소 합성-자극제, 테코린(decorin) 합성-자극제, 라미닌 합성-자극제, 디펜신(defensin) 합성-자극제, 샤큐론 합성-자극제, cAMP 합성-자극제, AQP-3 조절제, 아쿠아포린 합성-자극제, 아쿠아포린 패밀리의 단백질, 히알루론산 합성-자극제, 글리코사미노글리칸 합성-자극제, 피브로넥틴 합성-자극제, 시르투인(sirtuin) 합성-자극제, 열 충격 단백질, 열 충격 단백질 합성-자극제, 지질 및 각질층의 성분, 세라마이드, 지방산의 합성을 자극하는 작용제, 콜라겐 분해를 억제하는 작용제, 탄력소 분해를 억제하는 작용제, 섬유모세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 증식을 자극하는 작용제, 지방세포 증식을 자극하는 작용제, 각질형성세포 분화를 자극하는 작용제, 지방세포 분화를 자극하거나 지연시키는 작용제, 아세틸콜린에스테라제를 억제하는 작용제, 피부 이완제, 항과다각화증 작용제, 면

포용해 작용제(comedolytic agent), 항-건선 작용제, DNA 복구 작용제, DNA 보호제, 안정제, 퍼밍 작용제(firming agent), 항-임신선 작용제(anti-stretch mark agent), 결합제, 피지 생성을 조절하는 작용제, 지질분해제 또는 지질분해를 자극하는 작용제, 지방생성 작용제, PGC-1α을 조절하는 작용제, 지방세포의 트리글리세라이드 함량을 증가시키거나 감소시키는 작용제, 항-셀룰라이트 작용제, PAR-2 활성을 억제하는 작용제, 치유를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트(coadjuvant) 치유 작용제, 재상피화를 자극하는 작용제, 공동애쥬번트 재상피화작용제, 사이토카인 성장인자, 혈관형성을 자극하는 작용제, 세포 대사에 대해 작용하는 작용제, 피부-표피 이음부를 개선시키는 작용제, 모발 성장을 유도하는 작용제, 모발 성장 억제 또는 자연 작용제, 탈모를 자연시키는 작용제, 보존제, 방향제, 화장품 및/또는 흡수제 및/또는 체취-차폐 데오도란트, 퀼레이트제, 식물 추출물, 정유(essential oil), 해양생물 추출물, 생물공학 공정으로부터 수득되는 작용제, 무기염, 세포 추출물, 또는 이의 혼합물이나, 단, 이들은 조성물의 나머지 성분, 특히 본 발명의 화합물과 물리적 및 화학적으로 상용성이다. 더욱이, 상기 추가 성분의 특성은 본 발명의 화합물의 이점을 용납되지 않게 변경시키지 않아야 한다. 상기 추가 성분의 특성은 합성 또는 천연, 예를 들어, 식물 추출물일 수 있거나, 이는 생물공학 절차, 또는 합성 절차 및 생물공학 절차의 조합으로부터 유래될 수 있다. 추가 예는 문헌[CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)]에 기재되어 있다. 본 발명의 상황에서, 생물공학적 절차는 유기체 내, 또는 이의 일부 내에서 활성 성분 또는 이의 일부를 생성시키는 임의의 절차인 것으로 이해된다.

[0139]

본 발명에 대한 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 비티스 비니페라(*Vitis vinifera*), 로사 카니나(*Rosa canina*), 쿠르쿠마 롱가(*Curcuma longa*), 테오브로마 카카오(*Theobroma cacao*), 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*), 레온토포듐 알피눔(*Leontopodium alpinum*) 또는 두날리엘라 살리나(*Dunaliella salina*)의 추출물 또는 가수분해된 추출물, 특히 Matrixyl<sup>®</sup> [INCI: 팔미토일 펜타펩티드-4], Matrixyl 3000<sup>®</sup> [INCI: 팔미토일 테트라펩티드-7, 팔미토일 올리고펩티드], Matrixyl<sup>®</sup> Synthe'6<sup>TM</sup> [INCI: 글리세린, 물, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 팔미토일 트리펩티드-38], Essenskin<sup>TM</sup> [INCI: 칼슘 하이드록시메티오닌], Renovage [INCI: 테프레논], Sederma/Croda에 의해 시판되는 Resistem<sup>TM</sup> [INCI: 글로불리아 코르디폴리아(*Globularia Cordifolia*) 발효물] 또는 Dermaxyl<sup>®</sup> [INCI: 팔미토일 올리고펩티드], Vialox<sup>®</sup> [INCI: 펜타펩티드-3], Syn<sup>®</sup>-Ake<sup>®</sup> [INCI: 디펩티드 디아미노부티로일 벤질아미드 디아세테이트], Syn<sup>®</sup>-Coll [INCI: 팔미토일 트리펩티드-5], Pentapharm/DSM에 의해 시판되는 Phytaluronate [INCI: 로코스트 빈(*Locust Bean*) (세라토니아 실리쿠아(*Ceratonia Siliqua*)) 겉] 또는 Preregen<sup>®</sup> [INCI: 글리신 소야(*Glycine Soja*) (대두) 단백질, 산화환원효소], Myoxinol<sup>TM</sup> [INCI: 가수분해된 히비스кус 에스콜렌투스(*Hibiscus Esculentus*) 추출물], Syniorage<sup>TM</sup> [INCI: 아세틸 테트라펩티드-11], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Dermican<sup>TM</sup> [INCI: 아세틸 테트라펩티드-9] 또는 DN AGE<sup>TM</sup> LS [INCI: 카시아 알라타(*Cassia Alata*) 일 추출물], Exsymol에 의해 시판되는 Algisum C<sup>®</sup> [INCI: 메틸실라놀 만누로네이트] 또는 Hydroxyprolisilane CN<sup>®</sup> [INCI: 메틸실라놀 하이드록시프롤린 아스파테이트], Argireline<sup>®</sup> [INCI: 아세틸 헥사펩티드-8], SNAP-7 [INCI: 아세틸 헵타펩티드-4], SNAP-8 [INCI: 아세틸 옥타펩티드-3], Leuphasyl<sup>®</sup> [INCI: 펜타펩티드-18], Inyline<sup>TM</sup> [INCI: 아세틸 헥사펩티드-30], Aldenine<sup>®</sup> [INCI: 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 대두 단백질, 트리펩티드-1], Preventhelia<sup>TM</sup> [INCI: 디아미노프로파오노일 트리펩티드-33], Decorinyl<sup>®</sup> [INCI: 트리펩티드-10 시트룰린], Decorinol<sup>®</sup> [INCI: 트리펩티드-9 시트룰린], Trylagen<sup>®</sup> [INCI: 슈도알테로모나스(*Pseudoalteromonas*) 발효 추출물, 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 대두 단백질, 트리펩티드-10 시트룰린, 트리펩티드-1], Eyeseryl<sup>®</sup> [INCI: 아세틸 테트라펩티드-5], Peptide AC29 [INCI: 아세틸 트리펩티드-30 시트룰린], Relistase<sup>TM</sup> [INCI: 아세틸아르기닐트립토필 디페닐글리신], Thermostressine<sup>®</sup> [INCI: 아세틸 테트라펩티드-22], Lipochroman<sup>TM</sup> [INCI: 디메틸메톡시 크로마놀], Chromabright<sup>TM</sup> [INCI: 디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트], Antarcticine<sup>®</sup> [INCI: 슈도알테로모나스 발효 추출물], dGlyage<sup>TM</sup> [INCI: 리신 HCl, 레시틴, 트리펩티드-9 시트룰린], Villastene<sup>TM</sup> [INCI: 리신 HCl, 레시틴, 트리펩티드-10 시트룰린], Hyadisine<sup>TM</sup> [INCI: 슈도알테로모나스 발효 추출물], Hyaniify<sup>TM</sup> [제안된 INCI: 사카라이드 아이소머레이트], Diffuporine<sup>TM</sup> [INCI: 아세틸 헥사펩티드-37], Lipotec에 의해 시판되는 Silusyne<sup>TM</sup> [INCI: 대두(글리신 소야) 오일, 소르비탄 세스퀴올레아이트, 이소헥사데칸, 소듐 히알

루로네이트, 라우릴디모늄 하이드록시프로필 가수분해된 대두 단백질, 아세틸 헥사펩티드-39] 또는 Adifyline™ [INCI:아세틸 헥사펩티드-38], Institut European de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Kollaren® [INCI:트리펩티드-1, 텍스트란], Collaxyl® IS [INCI:헥사펩티드-9], Laminixyl IST™ [INCI:헵타펩티드], Orsirtine™ GL [INCI:오리자 사티바(*Oryza Sativa*)(벼) 추출물], D'Orrientine™ IS [INCI:피닉스 닥틸리페라(*Phoenix Dactylifera*)(대추야자) 종자 추출물], Vincience/ISP/Ashland에 의해 시판되는 Phytoquintescine™ [INCI:아인코른(Einkorn)(트리티쿰 모노코쿰(*Triticum Monococcum*)) 추출물] 또는 Quintescine™ IS [INCI:디펩티드-4], Infinitec Activos에 의해 시판되는 BONT-L-펩티드 [INCI:팔미토일 헥사펩티드-19], Seppic에 의해 시판되는 Deepaline™ PVB [INCI:팔미토일 가수분해된 밀 단백질] 또는 Sepilift® DPHP [INCI:디팔미토일 하이드록시프롤린], Gatuline® Expression [INCI:아크멜라 올레라세아(*Acmeilla Oleracea*) 추출물], Gattefosse에 의해 시판되는 Gatuline® In-Tense [INCI:스필란테스 아크멜라(*Spilanthes Acmeilla*) 꽃 추출물] 또는 Gatuline® Age Defense 2 [INCI:저글란스 레지아(*Juglans regia*)(호두) 종자 추출물], Biotechmarine에 의해 시판되는 Thalassine™ [INCI:조류 추출물], Atrium/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Chronoline™ [INCI:카프로오일 테트라펩티드-3] 또는 Thymulen-4 [INCI:아세틸 테트라펩티드-2], Coletica/Engelhard/BASF에 의해 시판되는 Equistat [INCI:피루스 말루스(*Pyrus Malus*) 과일 추출물, 글리신 소야 종자 추출물] 또는 Juvenesce [INCI:에톡시디글리콜 및 카프릴산 트리글리세리드, 레티놀, 우르솔산, 피토나디온, 일로마스타트(Iломаст트)], Mibelle Biochemistry에 의해 시판되는 Ameliox [INCI:카르노신, 토코페롤, 실리븀 마리아눔(*Silybum Marianum*) 과일 추출물] 또는 PhytoCellTec Malus Domestica [INCI:말루스 도메스티카(*Malus Domestica*) 과일 세포 배양물], Silab에 의해 시판되는 Bioxilift [INCI:펩피넬라 아니슘(*Pimpinella Anisum*) 추출물] 또는 SMS Anti-Wrinkle® [INCI:아노나 스쿠아모사(*Annona Squamosa*) 종자 추출물],  $Ca^{2+}$  채널의 길항제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 알베린(alverine), 망간 또는 마그네슘 염, 특정 이차 또는 삼차 아민, 레티놀 및 이의 유도체, 이데베논(idebenone) 및 이의 유도체, 보조효소 Q10 및 이의 유도체, 보스웰산(boswellic acid) 및 이의 유도체, GHK 및 이의 유도체 및/또는 염, 카르노신 및 이의 유도체, DNA 복구 효소, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 포톨리아제(photolyase) 또는 T4 엔도누클레아제 V, 또는 클로라이드 채널 효능제에 의해 형성된 군으로부터 선택되는 항-주름 및/또는 노화방지제인 생물공학 기원의 적어도 하나의 추출물, 하나의 합성 화합물 또는 생성물을 미용적 또는 약학적으로 효과적인 양으로 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0140]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 미용적 또는 약학적 유효량의 항-가려움 작용제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 아벨모스쿠스 에스클렌투스(*Abelmoschus esculentus*), 악타에아 알바(*Actaea alba*), 아글라이아 오도라타(*Aglaia odorata*), 알칸나 텐크토리아(*Alkanna tinctoria*), 알타에아 오피시날리스(*Althaea officinalis*), 알팅기아 엑셀라(*Altingia excelsa*), 안드로포곤 비르기니쿠스(*Andropogon virginicus*), 아랄리아 누디카울리스(*Aralia nudicaulis*), 아랄리아 라세모사(*Aralia racemosa*), 아르게모네 멕시카나(*Argemone mexicana*), 바를레리아 프리오니티스(*Barleria prionitis*), 카멜리아 시넨시스(*Camellia sinensis*), 카에살피니아 디기나(*Caesalpinia digyna*), 캄프시스 그란디플로라(*Campsis grandiflora*), 카리싸 콘제스타(*Carissa congesta*), 카르타무스 옥시아칸타(*Carthamus oxyacantha*), 카시아 토라(*Cassia tora*), 크리сан테뭄 인디쿰(*Chrysanthemum indicum*), 시미시푸가 라세모사(*Cimicifuga racemosa*), 신나모룸 캄포라(*Cinnamomum camphora*), 클레마티스 비탈바(*Clematis vitalba*), 쿠스쿠타 레플렉사(*Cuscuta reflexa*), 디오스피로스 페레그리나(*Diospyros peregrina*), 에니코스테마 악실라레(*Enicostema axillare*), 하마멜리스 비르기니아나(*Hammamelis virginiana*), 자트로파 멀티피다(*Jatropha multifida*), 라반둘라 오피시날리스(*Lavandula officinalis*), 라반둘라 라티폴리아(*Lavandula latifolia*), 리퀴담바르 오리엔탈리스(*Liquidambar orientalis*), 리토스퍼룸 오피시날레(*Lithospermum officinale*), 마두카 롱기풀리아(*Madhuca longifolia*), 마르티니아 아누아(*Martynia annua*), 메디카고 사티바(*Medicago sativa*), 미켈리아 캄파카(*Michelia champaca*), 미카니아 글로메라타(*Mikania glomerata*), 미모사 푸디카(*Mimosa pudica*), 오리자 사티바(*Oryza sativa*), 파세올루스 불가리스(*Phaseolus vulgaris*), 필란투스 우리나리아(*Phyllanthus urinaria*), 필란투스 비르가투스(*Phyllanthus virgatus*), 피스타시아 베라(*Pistacia vera*), 폴리고늄 히드로피페(*Polygonum hydropiper*), 퀘르кус 일렉스(*Quercus ilex*), 라우볼피아 카프라(*Rauvolfia caffra*), 리시누스 콤무니스(*Ricinus communis*), 루부스 이다에우스(*Rubus idaeus*), 사지타리아 사지티풀리아(*Sagittaria sagittifolia*), 산도리쿰 코에트자페(*Sandoricum koetjape*), 사핀두스 무코로씨(*Sapindus mukorossi*), 슬라이

케라 올레오사(*Schleichera oleosa*), 세스바니아 그란디플로라(*Sesbania grandiflora*), 스폰디아스 둘시스(*Spondias dulcis*), 텔리아 종(*Tilia sp.*), 투나 실리아타(*Toona ciliata*), 트라지아 인볼루크라타(*Tragia involucrata*), 트리코산테스 퀸콴글라타(*Trichosanthes quinquangularis*), 박카리아 피라미다타(*Vaccaria pyramidata*), 벤틸라고 마드拉斯파타나(*Ventilago madraspatana*), 베라트룸 알룸(*Veratrum album*) 또는 잔티움 스트루마리움(*Xanthium strumarium*)의 추출물인 적어도 하나의 자연 추출물 또는 정유(essential oil) 또는 또한 항-가려움 작용제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 메피라민(mepyramine)(피릴아민(pyrilamine)), 안타졸린(antazoline), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 독실라민(doxylamine), 클레마스틴(clemastine), 디멘하이드린레이트(dimenhydrinate), 페니라민(pheniramine), 클로르페나민(chlorphenamine)(클로르페니라민(chlorpheniramine)), 텍스클로르페니라민(dexchlorpheniramine), 브롬페니라민(brompheniramine), 트리프로필리딘(triprolidine), 사이클리진(cyclizine), 클로르사이클리진(chlorcyclizine), 하이드록시진(hydroxyzine), 메클리진(meclizine), 세티리진(cetirizine), 레보세티리진(levocetirizine), 프로메타진(promethazine), 테날дин(thenalidine), 알리메마진(alimemazine)(트리메프라진(trimeprazine)), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 아자티딘(azatidine), 케토티펜(ketotifen), 아크리바스틴(acrivastine), 아스테미졸(astemizole), 세티리진(cetirizine), 로라타딘(loratadine), 데스로라타딘(desloratadine), 미졸라스틴(mizolastine), 테르페나딘(terfenadine), 페소페나딘(fexofenadine), 아젤라스틴(azelastine), 레보카바스틴(levocabastine), 올로파타딘(olopatadine), 코르티코스테로이드, 예를 들어, 코르티손(cortisone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 텍사메타손(dexamethasone), 프레드니손(prednisone); 특히 Atrium/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Neutrazen™[INCI:물, 부틸렌 글리콜, 텍스트란, 팔미토일 트리펩티드-8], Institut European de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Meliprene®[INCI:텍스트란, 아세틸 헵타펩티드-1], Lipotec에 의해 시판되는 Delisens™[INCI: 아세틸 헥사펩티드-46], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Skinasensyl™[INCI:아세틸 테트라펩티드-15], Symrise에 의해 시판되는 SymSitive® 1609[INCI:4-t-부틸사이클로헥사놀], BASF에 의해 시판되는 Symbiocell™[INCI:세스트룸 라티폴리움(*Cestrum Latifolium*)으로부터의 추출물], Gattefosse에 의해 시판되는 Gatuline® Derma-Sensitive[INCI:옥틸도데실 미리스테이트, 카파리스 스피노사(*Capparis Spinosa*) 과일 추출물] 또는 Mibelle Biochemistry에 의해 시판되는 MAXnolia[INCI:마그놀리아 오피시날리스(*Magnolia Officinalis*) 나무껍질 추출물, 비티스 비니페라(*Vitis Vinifera*)/비티스 비니페라(*Vitis Vinifera*)(포도) 종자 추출물, 토코페롤]인 생물공학 기원의 적어도 하나의 합성 화합물 또는 생성물 또는 이들의 혼합물을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0141] 본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 예를 들어, 비제한적으로, 특히 마데카쏘니드(madecassoside)의 추출물, 에키나세아(echinacea)의 추출물, 아마란트(amaranth) 종자 오일, 백단향 오일, 복숭아 나무 잎의 추출물, 알로에 베라(*Aloe vera*)의 추출물, 아르니카 몬타나(*Arnica montana*), 아르테미시아 불가리스(*Artemisia vulgaris*), 아사름 막시룸(*Asarum maximum*), 갈렌돌라 오피시날리스(*Calendula officinalis*), 캡시쿰(*Capsicum*), 센티페다 쿤닝하미이(*Centipeda cunninghami*), 카모밀라 레쿠티타(*Chamomilla recutita*), 크리눔 아시아티쿰(*Crinum asiaticum*), 하마멜리스 비르기니아나(*Hamamelis virginiana*), 하르과고피툼 프로쿰벤스(*Harpagophytum procumbens*), 하이페리쿰 피포라툼(*Hypericum perforatum*), 릴리움 칸디듐(*Lilium candidum*), 말바 실베스트리스(*Malva sylvestris*), 멜라류카 알테르니폴리아(*Melaleuca alternifolia*), 오리가눔 마조라나(*Origanum majorana*), 오리가눔 불가레(*Origanum vulgare*), 프루누스 라우로세라수스(*Prunus laurocerasus*), 로즈마리누스 오피시알리스(*Rosmarinus officinalis*), 살리스 알바(*Salix alba*), 실리쿰 마리아눔(*Silybum marianum*), 타나세툼 파르테니움(*Tanacetum parthenium*), 티무스 불가리스(*Thymus vulgaris*), 운카리아 귀아넨시스(*Uncaria guianensis*) 또는 박시눔 미르틸루스(*Vaccinium myrtillus*)의 추출물, 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 프레드니솔론(prednisolone), 비-스테로이드성 항-염증제, 예를 들어, 사이클로옥시게나제 또는 리폭시게나제 억제제, 벤지다민(benzydamine), 아세틸살리실산, 로즈마린산, 우르솔산, 글리시리지네이트 유도체,  $\alpha$ -비스아볼롤( $\alpha$ -bisabolol), 아줄렌(azulene) 및 유사체, 세리코시드(sericoside), 루스코게닌(ruscogenin), 에스신(escin), 에스콜린(escholine), 루틴(rutin) 및 유사체, 하이드로코르티손(hydrocortisone), 클로베타솔(clobetasol), 텍사메타손(dexamethasone), 할로베타솔(halobetasol), 디플로라손(diflorasone), 플루오시노니드(fluocinonide), 암시노니드(amcinonide), 트리암시놀론(triamcinolone), 플루티카손(fluticasone), 플루오시놀론(fluocinolone), 플루란드레놀리드(flurandrenolide), 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니손

(prednisone), 파라세타몰(paracetamol), 아목시프린(amoxiprin), 베노릴레이트(benorilate), 콜린 살리실레이트, 파이슬라민(faislamine), 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 살살레이트(salsalate), 디클로페낙(diclofenac), 아세클로페낙(aceclofenac), 아세메타신(acemetacin), 브롬페낙(bromfenac), 에토돌락(etodolac), 인도메타신(indomethacin), 옥사메타신(oxamethacin), 프로글루메타신(proglumetacin), 숀린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 이부프로펜(ibuprofen), 텍시부프로펜(dexibuprofen), 카르프로펜(carprofen), 펜부펜(fenbufen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 텍스케토프로펜(dexketoprofen), 케토롤락(ketorolac), 록소프로펜(loxoprofen), 나프록센(naproxen), 미로프로펜(miroprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라노프로펜(pranoprofen), 티아프로펜(tiaprofenic acid), 수프로펜(suprofen), 메페남산(mefenamic acid), 메클로페나메이트(meclofenamate), 메클로페남산(meclofenamic acid), 플루페남산(flufenamic acid), 톨페남산(tolfenamic acid), 나부메톤(nabumetone), 페닐부타존(phenylbutazone), 아자프로파존(azapropazone), 클로페존(clofezone), 케부존(kebuzone), 메타미졸(metamizole), 모페부타존(mofebutazone), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페나존(phenazone), 셀핀피라존(sulfapyrazone), 피록시캄(piroxicam), 로르녹시캄(lornoxicam), 멜록시캄(meloxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 셀레콕시브(celecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 루미라콕시브(lumiracoxib), 파레콕시브(parecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 나프록스시노드(naproxinod), 플루프로파존(fluproquazone) 또는 리코펠론(licofelone), 오메가-3 및 오메가-6 지방산, 모르핀(morphine), 코데인(codeine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로코돈(hydrocodone), 디아모르핀(diamorphine), 페티딘(pethidine), 트라마돌(tramadol), 부프레노르핀(buprenorphine), 벤조카인(benzocaine), 리도카인(lidocaine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 테트라카인(tetracaine), 프로카인(procaine), 아미트립틸린(amitriptyline), 카르바마제핀(carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin), 프레가발린(pregabalin), 비스아볼룰(bisabolol), Atrium/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Neutrazen™[INCI:물, 부틸렌 글리콜, 텍스트란, 팔미토일 트리펩티드-8], Lipotec에 의해 시판되는 Delisens™[제안된 INCI: 아세틸 헥사펩티드-46], Institut Europeen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Meliprene®[INCI:텍스트란, 아세틸 헵타펩티드-1], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Skinasensyl™[INCI:아세틸 테트라펩티드-15] 또는 Anasensyl™[INCI:만니톨, 암모늄 글리시리제이트, 카페인, 히포카스타눔(Hippocastanum)(마로니에(Horse Chestnut)) 추출물], Sederma에 의해 시판되는 Calmosensine™[INCI:아세틸 디펩티드-1], 보조효소Q10 또는 알킬 글리세롤 에테르 또는 이들의 혼합물에서 선택되는 미용적 또는 약학적 유효량의 하나 이상의 항-염증제 및/또는 진통제를 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0142]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 하나 이상의 표백제 또는 탈색제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 아킬레아 밀레폴리움(*Achillea millefolium*), 알로에 베라(*Aloe vera*), 아라디라크타 인디카(*Aradirachta indica*), 아스무나 자포니카(*Asmuna japonica*), 오토카르푸스 인시수스(*Autocarpus incisus*), 비덴스 필로사(*Bidens pilosa*), 브로우소네티아 파파리페라(*Broussonetia papyrifera*), 클로렐라 불가리스(*Chlorella vulgaris*), 시미시푸가 라세모사(*Cimicifuga racemosa*), 엠블리카 오피시날리스(*Embllica officinalis*), 글리시리자 글라브라(*Glycyrrhiza glabra*), 글리시리자 우랄렌시스(*Glycyrrhiza uralensis*), 일렉스 푸르프레아(*Ilex purpurea*), 리구스티쿰 루시듐(*Ligusticum lucidum*), 리구스티쿰 왈리키이(*Ligusticum wallichii*), 미트라카르푸스 스카베르(*Mitracarpus scaber*), 모린다 시트리폴리아(*Morinda citrifolia*), 모루스 알바(*Morus alba*), 모루스 봄비시스(*Morus bombycis*), 나린지 크레눌라타(*Naringi crenulata*), 프루누스 도메스티쿠스(*Prunus domesticus*), 슈도스텔라리아 라딕스(*Pseudostellariae radix*), 루멕스 크리스푸스(*Rumex crispus*), 루멕스 옥시텐탈리스(*Rumex occidentalis*), 사핀두스 무쿠로시(*Sapindus mukurossi*), 삭시프라자이 사르멘토사(*Saxifraga sarmentosa*), 스쿠텔라리아 갈레리콜라테(*Scutellaria galericulata*), 세둠 사르멘토슘 분게(*Sedum sarmentosum bunge*), 스텔라리아 메디카(*Stellaria medica*), 트리티쿰 불가레(*Triticum Vulgare*), 우바 우르시(*Uva ursi*) 또는 휘타니아 솜니페라(*Whitania somnifera*), 및/또는 미용적 또는 약학적 유효량의 탈색소침착 활성을 갖는 생물발효 공정으로부터의 적어도 하나의 합성 화합물, 추출물 또는 생성물, 예를 들어, 비제한적인 예로 Lipochroman™ 6[INCI:디메틸메톡시 크로마놀], Lipotec에 의해 시판되는 Chromabright™[INCI:디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Actiwhite™ LS9808[INCI: Aqua, 글리세린, 수크로스 디라우레이트, 폴리소르베이트 20, 피슘 사티븀(*Pisum sativum*)(완두) 추출물] 또는 Dermawhite® NF LS9410[INCI: 만니톨, 아르기닌 HCl, 페닐알라닌, 디소듐 EDTA, 소듐 시트레이트, 코지산, 시트르산, 효모 추출물], Lumiskin™[INCI: 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 디아세틸-불딘], Sederma/Croda에 의해 시판되는

Melaclear™[INCI: 글리세린, Aqua, 디티오옥탄디올, 글루콘산, 수티라인(Sutilain), 베타-카로텐] 또는 Etioline™[INCI: 글리세린, 부틸렌 글리콜, 아르크토스타필로스 우바 우르시(Arctostaphylos Uva Ursi) 잎 추출물, 미트라카르푸스 스카버(Mitracarpus Scaber) 추출물], Sephic에 의해 시판되는 Sepiwhite™ MSH[INCI: 운데실레노일 페닐알라닌], Vincience/ISP/Ashland에 의해 시판되는 Achromaxyl[INCI:Aqua, 브라시카 나푸스(Brassica Napus) 추출물], Gigawhite™[INCI: 물, 글리세린, 말바 실베스트리스(Malva Sylvestris)(아욱속) 추출물, 멘타 피페리타(Mentha Piperita) 잎 추출물, 프리뮬라 베리스(Primula Veris) 추출물, 알케밀라 불가리스(Alchemilla Vulgaris) 추출물, 베로니카 오피시날리스(Veronica Officinalis) 추출물, 멜리사 오피시날리스(Melissa Officinalis) 잎 추출물, 아킬레아 밀레폴리움(Achillea Millefolium) 추출물], Pentapharm/DSM에 의해 시판되는 Melawhite®[INCI: 백혈구 추출물, AHA] 또는 Melfade®-J[INCI: 물, 아르크토스타필로스 우바-우르시 잎 추출물, 글리세린, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트], Exsymol에 의해 시판되는 Albatin®[INCI: 아미노에틸포스포르산, 부틸렌 글리콜, 물], Atrium/Unipex Innovations에 의해 시판되는 Tyrostat™-11[INCI: 물, 글리세린, 루멕스 옥시덴탈리스(*Rumex occidentalis*) 추출물] 또는 Melanostatine®-5[INCI: 텍스트란, 노나펩트드-1], 아르부틴(arbutin) 및 이의 이성질체, 코지산 및 이의 유도체, 비타민 C 및 이의 유도체, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 6-0-팔미토일아스코르브산, 디팔미토일아스코르브산, 아스코르빅-2-포스페이트산으로부터의 마그네슘 염(MAP), 아스코르빅-2-포스페이트 산으로부터의 소듐 염(NAP), 아스코르빌 글루코시드 또는 아스코르빌 테트라이소팔미테이트(VCIP), 레티놀 및 이의 유도체, 예를 들어, 트레티노인 및 이소트레티노인, 이데베논, 하이드록시벤조산 및 이의 유도체, 플라보노이드, 대두 추출물, 레몬의 추출물, 오렌지의 추출물, 은행나무의 추출물, 오이의 추출물, 제라늄의 추출물, 베어베리(bearberry)의 추출물, 캐롭(carob)의 추출물, 계피의 추출물, 마요나라의 추출물, 로즈마리의 추출물, 클로브(clove)의 추출물, 감초의 가용성 추출물, 블랙베리 잎의 추출물, 니아신아미드, 리퀴리틴, 레조르시놀 및 이의 유도체, 하이드로퀴논,  $\alpha$ -토코페롤,  $\gamma$ -토코페롤, 아젤라산, 레스베라트롤(resveratrol), 수은 염, 리놀레산,  $\alpha$ -리포산, 디하이드로리포산, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시산, 엘라그산, 페를산, 신남산, 올레아놀산, 알로에신 및 이의 유도체, PAR-2 억제제 및/또는 세린 프로테아제 억제제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 트립타제, 트립신 또는 칼리크레인 억제제를 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0143]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 기질 금속단백분해효소를 억제하는 하나 이상의 작용제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 우르솔산, 이소플라본, 예컨대 제니스타인 (genistein), 케세틴, 카로테노이드, 리코펜, 대두 추출물, 크랜베리 추출물, 로즈마리 추출물, 붉은토끼풀의 추출물 (red clover), 신서란의 추출물 (New Zealand flax), 각콘-투(kakkon-to) 추출물, 세이지 추출물, 레티놀 및 이의 유도체, 레티노산 및 이의 유도체, 사포게닌, 예컨대 특히 디오스게닌, 헤코게닌, 스밀라게닌, 사르사포게닌, 티고게닌, 야모게닌 및 유카게닌, Coletica/Engelhard/BASF에 의해 시판되는 Collalift®[INCI: 가수분해된 맥아 추출물], Juvenesce[INCI: 에톡시디글리콜 및 카프릴산 트리글리세라이드, 레티놀, 우르솔산, 피토나디온, 일로마스타트(Iломاست트)] 또는 EquiStat[INCI: 피루스 말루스(Pyrus Malus) 과일 추출물, 글리신 소야 종자 추출물], Pentapharm/DSM에 의해 시판되는 Pepha®-Timp[INCI: 인간 올리고펩티드-20], Regu-Age[INCI: 가수분해된 쌀겨 단백질, 글리신 소야 단백질, 산화환원효소] 또는 콜히빈[INCI: 가수분해된 벼 단백질], Lipotec에 의해 시판되는 Lipeptide[INCI: 가수분해된 식물성 단백질] 또는 펩티드 AC29[INCI: 아세틸 트리펩티드-30 시트룰린], Laboratories Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Litchiderm™[INCI: 리치 과피(Litchi Chinensis Pericarp) 추출물] 또는 Arganyl™[INCI: 아르가니아 스피노사(Argania Spinosa) 잎 추출물], Atrium Biotechnologies/Unipex Innovations에 의해 시판되는 MDI Complex®[INCI: 글리코사미노글리칸] 또는 ECM Protect®[INCI: 물 (Aqua), 텍스트란, 트리펩티드-2], Soliance에 의해 시판되는 Dakaline[INCI: 프루누스 아미그달루스 둘키스(Prunus Amygdalus Dulcis), 아노게이수스 레이오카르푸스(Anogeissus Leiocarpus) 나무껍질 추출물], Provital에 의해 시판되는 Homeostatine[INCI: 엔테로모르파 콤프레사(Enteromorpha Compressa), 카에살피니아 스피노사(Caesalpinia Spinosa)], Infinitec Activos에 의해 시판되는 Timp Peptide[제안된 INCI: 아세틸 헥사펩티드] 또는 ECM Moduline[제안된 INCI: 팔미토일 트리펩티드], Institut European de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations에 의해 시판되는 IP2000[INCI: 텍스트란, 트리플루오로아세틸 트리펩티드-2], Expanscience Laboratories에 의해 시판되는 Actimp 1.9.3®[INCI: 가수분해된 루핀 단백질], Rahn에 의해 시판되는 Vitaderm®[INCI: 알코올, 물 (Aqua), 글리세린, 가수분해된 벼 단백

질, 일렉스 아쿠이폴리움(*Ilex Aquifolium*) 추출물, 소듐 우르솔레이트, 소듐 올레아놀레이트], 아다팔렌(adapalene), 테트라사이클린 및 이들의 유도체, 예컨대 미노사이클린, 르리테트라사이클린, 클로테트라사이클린, 메타사이클린, 옥시테트라사이클린, 독시사이클린, 데메클로사이클린 및 이의 염, Batimastat[BB94; [4-(N-하이드록시아미노)-2R-이소부틸-3S-(티오펜-2-일티메틸)석시닐]-L-페닐알라닌-N-메틸-아미드], Marimastat[BB2516; [2S-[N-4(R<sup>1</sup>), 2R<sup>2</sup>, 3S]]-N-4[2,2-디메틸-1-[메틸아미노카르보닐]프로필]-N1,2-디하이드록시-3-(2-메틸-프로필)부탄디아미드]를 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0144]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 모세관 순환 및/또는 미세순환에 대해 작용하는 작용제, 혈관 투과성을 억제하는 작용제, 정맥강화 작용제 또는 항-발적 작용제인 생물공학 기원의 적어도 하나의 추출물, 하나의 합성 화합물 또는 생성물, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 탐보우리사 트리코필라(*Tambourissa trichophylla*), 탐보우리사 마이크로필라(*Tambourissa microphylla*), 탐보우리사 렐리지오사(*Tambourissa religiosa*), 탐보우리사 카푸로니아(*Tambourissa capuronii*)의 추출물 또는 가수분해된 추출물, Phytotonine[INCI: 프로필렌 글리콜, 아니까 몬타나(Arnica Montana)(꽃) 추출물, 큐프레수스 셈퍼비렌스(Cupressus Semperfirvens)(종자) 추출물, 폴리고나툼 멀티플로룸(Polygonatum Multiflorum) 추출물], Sederma/Croda에 의해 시판되는 Haloxyl[INCI: 하이드록시석신 이미드, 크리신, 팔미토일 올리고펩티드, 팔미토일 테트라펩티드-7] 또는 Eye-Liss[INCI: 헤스페리딘 메틸칼콘, 디펩티드-2, 팔미토일 테트라펩티드-7], Pentapharm/DSM에 의해 시판되는 Regu-CEA[INCI: 스펜트 그레인 왁스(Spent Grain Wax), 이성질체화된 리놀레산, 베렌산, 팔미토일 트리펩티드-5] 또는 Regu-AGE[INCI: 가수분해된 쌀겨 단백질, 산화환원효소, 글리신 소야 단백질], Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF에 의해 시판되는 Biophytex[INCI: 물, 부틸렌 글리콜, 판테놀, 에스신, 글리세린, 루스кус 아쿨레아투스(*Ruscus Aculeatus*) 근추출물, 암모늄 글리시리제이트, 센텔라 아시아티카(*Centella Asiatica*), 추출물, 가수분해된 효모 단백질, 칼렌둘라 오피시날리스(*Calendula officinalis*) 꽃 추출물], Eyeseryl<sup>®</sup>[INCI: 아세틸 테트라펩티드-5], Peptide AC29[INCI: 아세틸 트리펩티드-30 시트룰린], Relistase<sup>TM</sup>[INCI: 아세틸아르기닐트립토필 디페닐글리신], Liporeductyl<sup>®</sup>[INCI: 물, 글리세린, 레시틴, 카페인, 부처브룸(Butcherbroom)(루스무스 아쿨레아투스(*Ruscus Aculeatus*)) 근추출물, 말토덱스트린, 실리카, Tea-하이드로아이오다이드, 프로필렌 글리콜, 아이비(헤데라 헬릭스(*Hedera Helix*)) 추출물, 카르니틴, 에스신, 트리펩티드-1, 잔탄검, 카라기난(콘드루스 크리스 푸스(*Chondrus Crispus*)), 디소듐 EDTA], 또는 Lipotec에 의해 시판되는 Delisens<sup>TM</sup> [제안된 INCI: 아세틸 헥사펩티드-46], Atrium/Unipex Innovations에 의해 시판되는 MDI Complex[INCI: 글리코사미노글리칸], Mibelle Biochemistry에 의해 시판되는 IsoSlim Complex[INCI: 대두 이소플라본, 카페인, 카르니틴, 스피룰리나 플라텐시스(*Spirulina Platensis*) 추출물, 폴리소르베이트 80, 알코올, 페녹시에탄올, Aqua], Silab에 의해 시판되는 Eye Regener[INCI: 물, 메디카고 사티바(*Medicago Sativa*)(알팔파) 종자 추출물, 가수분해된 루핀 단백질], IBR에 의해 시판되는 IBR-CalmDeAge[INCI: 글리세린, 물, 피닉스 닥틸리페라(*Phoenix Dactylifera*)(Dale) 종자 추출물], Codif에 의해 시판되는 Concentrate Coralline[INCI: 물, 코랄리나 오피시날리스(*Corallina Officinalis*) 추출물, 프로필렌 글리콜, 페녹시에탄올, 클로르페네신, 메틸파라벤] 또는 Rhodofiltrat Delesseria HG[INCI: 디프로필렌 글리콜, Aqua, 델레세리아 산기네아(*Delesseria Sanguinea*) 추출물], Greentech에 의해 시판되는 Silidine[INCI: 포르피리듐 크루엔툼(*Porphyridium cruentum*) 삼출물], Provital에 의해 시판되는 Legactif[INCI: 글리세린, Aqua, 루스кус 아쿨레아투스(*Ruscus Aculeatus*) 근추출물, 시트러스 리몬(*Citrus Limon*) 껍질 추출물, 솔리다고 비르가우레아(*Solidago Virgaurea*) 추출물], 또는 이들의 혼합물을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0145]

본 발명의 또 다른 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 하나 이상의 정균제 및/또는 살균제 및/또는 정진균제 및/또는 살진균제, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 카프릴릴 글리콜, 이미다졸리디닐 우레아, 메틸 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 메틸파라벤], 에틸 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 에틸파라벤], 프로필 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 프로필파라벤], 부틸 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 부틸파라벤], 이소부틸 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 이소부틸파라벤], 1,3-비스(하이드록시메틸)-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온[DMDM 헤단토인], 벤질 4-하이드록시벤조에이트[INCI: 벤질파라벤], 벤질 알코올, 데하이드로아세트산, 벤조산, 소르브산, 살리실산, 포름산, 프로피온산, 2-브로모-2-나트로프로판-1,3-디올, 3-p-클로로페녹시-1,2-프로판디올(클로르페네신), 디클로로벤질 알코올, 아이오도프로피닐 부틸카르바메이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 1,2-헥산디

올, 1,2-옥탄디올, 펜틸렌 글리콜, 글리세릴 라우레이트, 글리세릴 카프릴레이트, 글리세릴 카프레이트, 벤조일 페옥사이드, 클로르헥시딘 글루코네이트, 트리클로산, 페녹시에탄올, 테르피넨-4-올,  $\alpha$ -테르피네올, 레조르시놀, 스티에마이신, 에리트로마이신, 네오마이신, 클린다마이신 및 이의 에스테르, 테트라사이클린, 메트로니다졸, 아젤라산, 툴나프테이트, 니스타틴, 클로트리마졸, 케토코나졸, 아연 피리티온, 아연 옥사이드, 이소티아졸리논, 셀레늄 설파이드, 벤질 헤미포르말, 봉산, 소듐 보레이트, 6,6-디브로모-4,4-디클로로-2,2'-메틸렌 디페놀 (브로모클로로페놀), 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 토실클로로아미드 소듐 (클로라민 T), 클로로아세트아미드, p-클로로-m-크레솔, 2-벤질-4-클로로페놀 (클로로페놀), 디메틸 옥사졸리딘, 도데실 디메틸-2-페녹시에틸암모늄 브로마이드 (도미펜 브로마이드), 7-에틸 바이시클릭 옥사졸리딘, 글루타르알데하이드, N-(4-클로로페닐)-N-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아 (할로카본), 헥세티딘, 2-하이드록시-4-이소프로필-2,4,6-사이클로헵타트리엔-1-온 (히노키티올), 이소프로필메틸페놀, 수은 염, 알루미늄 염, 니신, 페녹시이소프로판올, o-페닐페놀, 3-헵틸-2-[3-헵틸-4-메틸-3H-티아졸-2-일리덴]메틸]-4-메틸티아졸 아이오딘 (쿼터늄-73), 은 클로라이드, 소듐 아이오다이드, 티몰, 운데실렌산, 디에틸렌트리아민펜타아세트산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 락토페옥시다제, 글루코스 옥시다제, 락토페린 및/또는 미용적 또는 약학적 유효량의 고유의 살균, 정균 및/또는 살진균 활성을 지니는 적어도 하나의 천연 추출물 또는 정유(essential oil), 예를 들어, 비제한적인 예로, 알리움 사티툼(*Allium sativum*), 칼렌듈라 오피시날리스(*Calendula officinalis*), 카모밀라 레구티타(*Chamomilla recutita*), 에티나세아 푸르푸라(*Echinacea Purpura*), 히소푸스 오피시날리스(*Hyssopus officinalis*), 멜라루카 알테니풀리아(*Melaleuca alternifolia*) 또는 티트리 오일의 추출물을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0146]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 디펜신의 합성을 자극하는 적어도 하나의 추출물, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 알로에 베라의 추출물 또는 가수분해된 추출물, 로스트 아마란트(*Roast amaranth*), 레마니아스 라딕스(*Rehmannia radix*), 아니카(arnica), 가르데니아(gardenia), 당근, 오렌지, 복숭아, 과인애플, 민트, 젠티안(gentian), 하비스쿠스(hibiscus) 꽃, 월넛 꽃, 호박, 모란, 퀴노아(quinoa), 볼도(bolodo), 사르사파릴레(sarsaparille), 해바라기, 엘더베리(elderberry), 해조(seaweed), 가수분해된 옥수수, 가수분해된 대두 또는 가수분해된 쌀, 및/또는 미용적 또는 약학적 유효량의 디펜신의 발현에 대해 자극 효과를 지니는 생물발효 공정으로부터의 적어도 하나의 합성 화합물, 추출물 또는 생성물, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 이소류신 및 이의 이성질체 및 유도체, 발린 및 이의 이성질체 및 유도체, 발린 및 이의 이성질체 및 유도체, 칼륨 및 이의 염,  $\alpha$ -MSH 및  $\alpha$ -MSH 아미노산의 서열에 함유된 단편, 비타민 A 및 이의 유도체 및 전구체, 비타민 D3 및 이의 유도체, 자스몬산, 푸마르산, 말산, 시트르산, 아스코르브산, 락트산, 아세트산, 아디프산, 타르타르산, 신남산, 글루탐산, 석신산, 이눌린, 폴리-D-글루탐산, 글리신, L-메티오닌, L-알라닌, L-시트룰린, 락토단백질, 카세인, 락토페옥시다제, 라이소자임, 폴리페놀, 락토바실러스(*Lactobacillus*)의 추출물, 푸조박테리아의 추출물 또는 비-광합성 및 비-결실(non-fructifying) 사상균, Bodyfensine[INCI: 아세틸 디펩티드-3 아미노헥사노에이트]을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0147]

본 발명의 한 추가 양태는 미용적 또는 약학적 유효량의 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라, 미용적 또는 약학적 유효량의 장미증의 치료를 위한 적어도 하나의 작용제, 예를 들어, 비제한적인 예로, DSM에 의해 시판되는 Regu<sup>®</sup>-CEA[INCI: 스펜트 그레인 왁스(Spent Grain Wax), 이성질체화된 리놀레산, 베렌산, 팔미토일 트리펩티드-5] 또는 Regu<sup>®</sup>-AGE[INCI: 가수분해된 쌀겨 단백질, 산화환원효소, 글리신 소야(대두) 단백질], Laboratoires Serobiologiques에 의해 시판되는 Biophytex<sup>TM</sup>[INCI: 에스신, 루스кус 아쿨레아투스(*Ruscus Aculeatus*) 근추출물, 암모늄 글리시리제이트, 센텔라 아시아티카(*Centella Asiatica*) 추출물, 가수분해된 효모 단백질, 칼렌듈라 오피시날리스(*Calendula officinalis*) 꽃 추출물], Unipex에 의해 시판되는 MDI Complex<sup>®</sup>[INCI: 글리코사미노글리칸], Phytotonine<sup>TM</sup>[INCI: 아니카 몬타나(*Arnica Montana*) 꽃 추출물, 큐프레수스 셈퍼비렌스(*Cupressus Sempervirens*)(종자) 추출물, 폴리고나툼 멀티플로룸(*Polygonatum Multiflorum*) 추출물], Sederma에 의해 시판되는 Haloxyl<sup>TM</sup>[INCI: 하이드록시석신아미드, 크리신, 팔미토일 올리고펩티드, 팔미토일 테트라펩티드-7] 또는 Eye-Liss<sup>TM</sup>[INCI: 헤스페리딘 메틸 칼콘, 디펩티드-2, 팔미토일 테트라펩티드-7], IBR에 의해 시판되는 IBR-CalmDeAge<sup>TM</sup>[INCI: 글리세린, 물, 피닉스 닥틸리페라(*Phoenix Dactylifera*)(Dale) 종자 추출물], Codif에 의해 시판되는 Concentrate Coralline[INCI: 물, 코랄리나 오피시날리스(*Corallina Officinalis*) 추출물, 프로필렌 글리콜, 페녹시에탄올, 클로르페네신, 메틸파라벤] 또는 Rhodofiltrat Delesseria HG[INCI: 디프

로필렌 글리콜, Aqua, 델레세리아 산기네아(Delesseria Sanguinea) 추출물], Greentech에 의해 시판되는 Silidine<sup>®</sup> [INCI: 포르피리듐 크루엔툼(Porphyridium cruentum) 삼출물], Silab에 의해 시판되는 Eye Regener [INCI: 물, 메디카고 사티바(Medicago Sativa)(알팔파) 종자 추출물, 가수분해된 루핀 단백질], Mibelle에 의해 시판되는 IsoSlim Complex[INCI: 대두 이소플라본, 카페인, 카르니틴, 스피룰리나 플라텐시스 (Spirulina Platensis) 추출물, 폴리소르베이트 80, 알코올, 페녹시에탄올, Aqua], Provital에 의해 시판되는 Legactif [INCI: 글리세린, Aqua, 루스кус 아쿨레아투스(Ruscus Aculeatus) 근추출물, 시트러스 리몬(Citrus Limon) 껍질 추출물, 솔리다고 비르가우레아(Solidago Virgaurea) 추출물], 항생제, 예컨대 테트라사이클린, 미노사이클린, 에리트로마이신, 독시사이클린 또는 아지트로마이신, 항-감염제, 예컨대 아젤라산, 나디플록사신, 소듐 셀프아세트아미드 및 메트로니다졸; 폴산, 니코틴아미드 및 아연 옥사이드를 지닌 항감염제, 각질용해제, 예컨대 벤조일 페옥사이드, 레조르시놀 및 살리실산 및 레티놀을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0148] 적용

[0149] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제에 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0150]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0151] 상기 식에서,

[0152] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0153] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0154] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0155] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0156] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0157] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0158] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0159] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0160] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0161] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, AA<sub>5</sub>는 -Thr-인 것을 조건으로 하고;

[0162] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Val-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, AA<sub>5</sub>는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0163] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Val-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Asn-이고, AA<sub>5</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, n+m+p+q는 0인 것을 조건으로 하고;

[0164] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>6</sub>이 결합이고, p+q가 1 이상인 경우, AA<sub>5</sub>는 -Ala-인 것을 조건으로 하고;

[0165] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Asn-이고, AA<sub>5</sub>가 -Thr-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, n+m+p+q는 1 이하인 것을 조건으로 하고;

[0166] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Val-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>5</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, p 및 q는 0인 것을 조건으로 하고;

[0167] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치

환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5$ -CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0168]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0169]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0170] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부 및/또는 점막을 치료하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0171]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0172] 상기 식에서,

[0173]  $AA_1$ 은  $-Ser-$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0174]  $AA_2$ 는  $-Val-$  및  $-Ala-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0175]  $AA_3$ 은  $-Arg-$  및  $-Thr-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0176]  $AA_4$ 는  $-Val-$  및  $-Asn-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0177]  $AA_5$ 는  $-Ala-$  및  $-Thr-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0178]  $AA_6$ 은  $-Val-$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0179] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0180] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0181]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0182] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가  $-Val-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-Thr-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-Val-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-Ala-$ 이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우, p 및 q는 0인 것을 조건으로 하고;

[0183]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5$ -CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0184]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0185]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0186] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부 및/또는 점막의 미용적인 비-치료적 치료 및/또는 관리, 특히 노화 및/또는 광노화의 치료 및/또는 예방, 주름 및/또는 표정 주름의 치료 및/또는 예방 및/또는 노화 및/또는 광노화로 인한 반점의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합

물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 나타낸다:

[0187]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0188] 상기 식에서,

[0189]  $AA_1$ 은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0190]  $AA_2$ 는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0191]  $AA_3$ 은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0192]  $AA_4$ 는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0193]  $AA_5$ 는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0194]  $AA_6$ 은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0195]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0196]  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0197]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0198]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5-CO-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0199]  $R_2$ 는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0200]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0201] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부의 동통, 염증, 가려움, 혈관형성 장애 및/또는 질환 및/또는 색소침착 장애 및/또는 질환을 치료하는데 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 나타낸다:

[0202]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0203] 상기 식에서,

[0204]  $AA_1$ 은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0205]  $AA_2$ 는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0206]  $AA_3$ 은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0207]  $AA_4$ 는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0208]  $AA_5$ 는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0209]  $AA_6$ 은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0210]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0211]  $n, m, p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0212]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0213] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Val-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>5</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우,  $p$  및  $q$ 는 0인 것을 조건으로 하고;

[0214] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0215] R<sub>2</sub>는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0216] R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0217] 또 다른 양태에서, 본 발명은 사이토카인 방출의 억제에 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0218] R<sub>1</sub>-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-R<sub>2</sub> (I)

[0219] 상기 식에서,

[0220] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0221] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0222] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0223] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0224] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0225] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0226] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0227]  $n, m, p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0228]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0229] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0230] R<sub>2</sub>는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0231]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 바람직하게는, 사이토카인은 인터루킨이다. 보다 바람직하게는, 인터루킨은 그 방출이 펩티드 LL-37에 의해 매개되는 인터루킨 IL6 및 IL8이다.

[0232] 또 다른 양태에서, 본 발명은 기질 금속단백분해효소 활성의 억제에 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0233]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0234] 상기 식에서,

[0235]  $AA_1$ 은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0236]  $AA_2$ 는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0237]  $AA_3$ 은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0238]  $AA_4$ 는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0239]  $AA_5$ 는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0240]  $AA_6$ 은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0241]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0242]  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0243]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0244]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5-CO-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0245]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0246]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 바람직하게는, 기질 금속단백분해효소가 콜라제나제이다.

[0247] 또 다른 양태에서, 본 발명은 멜라닌형성의 억제에 사용하기 위한 하기 일반 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다:

[0248]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0249] 상기 식에서,

[0250]  $AA_1$ 은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0251]  $AA_2$ 는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0252]  $AA_3$ 은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0253]  $AA_4$ 는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0254]  $AA_5$ 는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0255] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0256] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0257] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0258] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0259] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0260] R<sub>2</sub>는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0261] R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는 α-아미노산이 아니다. 바람직하게는, 멜라닌형성의 억제가 티로시나제의 억제에 의해 수득된다.

[0262] 대안적으로, 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 통통, 염증, 가려움, 피부의 혈관형성 장애 및/또는 질병 및/또는 색소침착 장애 및/또는 질병의 치료 및/또는 예방 방법을 나타낸다:

[0263] R<sub>1</sub>-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-R<sub>2</sub> (I)

[0264] 상기 식에서,

[0265] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0266] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0267] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0268] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0269] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0270] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0271] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0272] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0273] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0274] 단, AA<sub>1</sub>이 결합이고, AA<sub>2</sub>가 -Val-이고, AA<sub>3</sub>이 -Thr-이고, AA<sub>4</sub>가 -Val-이고, AA<sub>5</sub>가 -Ala-이고, AA<sub>6</sub>이 결합인 경우, p 및 q는 0인 것을 조건으로 하고;

[0275] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0276]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0277]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0278] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 피부 및/또는 점막의 치료 방법을 나타낸다:

[0279]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0280] 상기 식에서,

[0281]  $AA_1$ 은  $-Ser-$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0282]  $AA_2$ 는  $-Val-$  및  $-Ala-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0283]  $AA_3$ 은  $-Arg-$  및  $-Thr-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0284]  $AA_4$ 는  $-Val-$  및  $-Asn-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0285]  $AA_5$ 는  $-Ala-$  및  $-Thr-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0286]  $AA_6$ 은  $-Val-$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0287]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0288]  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0289]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0290] 단,  $AA_1$ 이 결합이고,  $AA_2$ 가  $-Val-$ 이고,  $AA_3$ 이  $-Thr-$ 이고,  $AA_4$ 가  $-Val-$ 이고,  $AA_5$ 가  $-Ala-$ 이고,  $AA_6$ 이 결합인 경우,  $p$  및  $q$ 는 0인 것을 조건으로 하고;

[0291]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5-CO-$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0292]  $R_2$ 는  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  및  $-SR_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0293]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0294] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 피부 및/또는 점막의 미용적인 비-치료적 치료 및/또는 관리 방법을 나타낸다:

[0295]  $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$  (I)

[0296] 상기 식에서,

[0297] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0298] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0299] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0300] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0301] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0302] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0303] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0304] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0305] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0306] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0307] R<sub>2</sub>는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0308] R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는 α-아미노산이 아니다.

[0309] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 사이토카인 방출의 억제 방법을 나타낸다:

[0310] R<sub>1</sub>-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-R<sub>2</sub> (I)

[0311] 상기 식에서,

[0312] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0313] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0314] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0315] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0316] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0317] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0318] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0319] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0320] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0321] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비

치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5\text{-CO-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0322]  $R_2$ 는  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{OR}_3$  및  $-\text{SR}_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0323]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0324] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 기질 금속단백분해효소의 억제 방법을 나타낸다:

[0325]  $R_1\text{-W}_n\text{-X}_m\text{-AA}_1\text{-AA}_2\text{-AA}_3\text{-AA}_4\text{-AA}_5\text{-AA}_6\text{-AA}_7\text{-Y}_p\text{-Z}_q\text{-R}_2$  (I)

[0326] 상기 식에서,

[0327]  $\text{AA}_1$ 은  $-\text{Ser-}$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0328]  $\text{AA}_2$ 는  $-\text{Val-}$  및  $-\text{Ala-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0329]  $\text{AA}_3$ 은  $-\text{Arg-}$  및  $-\text{Thr-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0330]  $\text{AA}_4$ 는  $-\text{Val-}$  및  $-\text{Asn-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0331]  $\text{AA}_5$ 는  $-\text{Ala-}$  및  $-\text{Thr-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0332]  $\text{AA}_6$ 은  $-\text{Val-}$  및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0333]  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ 는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0334]  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0335]  $n+m+p+q$ 는 2 이하이고;

[0336]  $R_1$ 은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및  $R_5\text{-CO-}$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0337]  $R_2$ 는  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{OR}_3$  및  $-\text{SR}_3$ 에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0338]  $R_1$  또는  $R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0339] 또 다른 양태에서, 본 발명은 미용적 또는 약학적 유효량의 하기 일반 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는, 멜라닌형성의 억제 방법을 나타낸다:

[0340]  $R_1\text{-W}_n\text{-X}_m\text{-AA}_1\text{-AA}_2\text{-AA}_3\text{-AA}_4\text{-AA}_5\text{-AA}_6\text{-AA}_7\text{-Y}_p\text{-Z}_q\text{-R}_2$  (I)

[0341] 상기 식에서,

[0342] AA<sub>1</sub>은 -Ser- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0343] AA<sub>2</sub>는 -Val- 및 -Ala-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0344] AA<sub>3</sub>은 -Arg- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0345] AA<sub>4</sub>는 -Val- 및 -Asn-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0346] AA<sub>5</sub>는 -Ala- 및 -Thr-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0347] AA<sub>6</sub>은 -Val- 및 결합에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0348] W, X, Y, Z는 아미노산이고, 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고;

[0349] n, m, p 및 q는 독립적으로 자신들끼리로부터 선택되고, 0 또는 1의 값을 갖고;

[0350] n+m+p+q는 2 이하이고;

[0351] R<sub>1</sub>은 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬 및 R<sub>5</sub>-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>5</sub>는 H, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴 또는 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0352] R<sub>2</sub>는 -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> 및 -SR<sub>3</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 비-사이클릭 지방족 기, 치환되거나 비치환된 알리사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아르알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되고;

[0353] R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는  $\alpha$ -아미노산이 아니다.

[0354] 바람직한 구체예에 따르면, N-말단 단부의 치환기는 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체 및 R-CO-에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R은 치환되거나 비치환된 알킬 라디칼 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 알케닐 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 알키닐 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐 C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐 C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 아릴 C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>, 치환되거나 비치환된 아르알킬 C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>, 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 사슬의 치환되거나 비치환된 헤�테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며, R-CO-는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 보다 바람직하게는, N-말단 단부의 치환기는 H, 200 내지 35000 돌턴으로 이루어진 분자량을 지니는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 아세틸, 3차-부타노일, 프레닐, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 사이클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, N-말단 단부의 치환기는 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일이다. 한 더욱 더 바람직한 구체예에서, R<sub>1</sub>은 아세틸 또는 팔미토일이다.

[0355] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, C-말단 단부의 치환기는 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OR<sub>1</sub>, -SR<sub>1</sub>에 의해 형성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 H, 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 치환되거나 비치환된 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 알케닐 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 알키닐 C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 사이클로알케닐 C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 사이클로알키닐 C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>, 치환되거나 비치환된 아릴 C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>, 치환되거나 비치환된 아르알킬 C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>, 3 내지 10개의 고리 일원의 치환되거나 비치환된 헤�테로사이클릴, 및 2 내지 24개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자

의 알킬 사슬의 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬에 의해 형성된 군으로부터 선택되며,  $-NR_1R_2$ 는  $\alpha$ -아미노산이 아니다. 임의로,  $R_1$  및  $R_2$ 는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 결합하여, 질소 원자와 고리를 형성할 수 있다. 보다 바람직하게는, C-말단 단부의 치환기는  $-NR_1R_2$  또는  $-OR_1$ 이다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$  및  $R_2$ 는 H, 200 내지 35000 돌턴으로 이루어진 문자량을 지니는 폴리에틸렌 글리콜로부터 유래된 중합체, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는  $R_1$ 은 H이고  $R_2$ 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 한 더욱 바람직한 구체예에 따르면, N-말단 단부의 치환기는  $-OH$  및  $-NH_2$ 로부터 선택된다.

[0356] 바람직한 구체예에서, 가려움은, 예를 들어, 비제한적인 예로, 특히 피부염, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 기저귀 피부염, 포진 피부염, 광피부병, 감광성, 임신과 관련된 피부병, 폐경과 관련된 피부병, 습진, 민감성 피부, 건선, 수두, 포진, 대상 포진, 어린선양 홍피증 질환(Netherton's syndrome), 피부 박리 증후군, 편평 태선, 여드름, 장미증, 비듬, 지루증, 지루 피부염, 탈모증, 무좀, 칸디다증, 치질, 질 가려움증, 항문 소양증, 항문 성기 가려움, 일광화상, 두드러기, 소양성 중이염, 노인성 소양증, 수인성가려움증, 결절성 양진, 프루리고 플라누스(prurigo planus), 장미색잔비늘증, 건조증 및 건성 피부, 또는 투석, HIV 감염, 악성 신생물, 호지킨병, 백혈병, 골수종, 럼프종, 고형 종양, 샘암종, 폐암, 간 질병, 황달, 담즙정체, 간부전, 간경화증, 적혈구증가증, 과다호산구증후군, 본태성 고혈소판증, 골수형성이상증후군, 철 결핍 빈혈, 전신 홍반성 루푸스, 내분비 질병, 갑상선 질병, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 부갑상선 질병, 당뇨병, 신장병, 신부전, 요독증, 기생충 감염, 음, 이, 회충, 알레르기 반응, 의약에 대한 알레르기, 식품 알레르기, 화학 제품에 대한 알레르기, 독성 식물에 대한 노출, 곤충 물림에 대한 노출, 화학요법, 스트레스 및 불안과 관련된 가려움증과 같은 질환, 질병 및/또는 장애와 관련된 가려움으로부터 선택된다. 바람직하게는, 가려움은 민감성 피부, 건조증, 건성 피부, 피부염, 건선, 여드름 및 장미증에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0357] 또 다른 특정 구체예에서, 통증은, 예를 들어, 비제한적인 예로, 급성 통통, 만성 통통, 통각수용기 통통, 신경 병증 통통, 염증성 통통, 내장 통통, 복부 통통, 소화계 통통, 호흡계 통통, 비뇨생식계 통통, 내분비계 통통, 심장 통통, 혀장 통통, 간 통통, 담석으로 인한 통통, 담즙정체, 장 통통, 위 통통, 십이지장 궤양으로 인한 통통, 식도염으로 인한 통통, 위식도역류병으로 인한 통통, 비장 통통, 혈관 내 통통, 시상 통통 증후군, 과민성 대장증후군, 크론병과 관련된 통통, 궤양성 대장염과 관련된 통통, 계실염, 위장 점막염, 두통, 긴장성 두통, 굴염과 관련된 두통, 편두통, 암구 통통, 건성안 증후군, 수술후 통통, 외과적 절개로 인한 수술후 통통, 뼈 내의 이식물 삽입으로 인한 수술후 통통, 뼈 대체로 인한 수술후 통통, 감염으로 인한 수술후 통통, 사지 절단으로 인한 수술후 통통, 뼈 골절로 인한 통통, 암으로 인한 통통, 골암으로 인한 통통, 양성 뼈 종양과 관련된 통통, 유골골종과 관련된 통통, 골모세포종과 관련된 통통, 암 치료로 인한 통통, 화학요법으로 인한 통통, 구토로 인한 통통, 화학요법 치료로부터 발생하는 구토로 인한 통통, 근골격 통통, 경축근 통통, 섬유근통, 복합 부위 통통 증후군, 정신성 통통, 신경통 통통, 탈수초병으로 인한 통통, 경부 근긴장과 관련된 목 통통, 등 통통, 요통, 좌골신경통(sciatica), 신경성 염증, 신경염, 작열통, 촉각 민감성, 저온 민감성, 열 민감성, 피부 자극, 모발 제거후 피부 자극(post-hair removal skin irritation), 면도후 피부 자극, 건선, 민감성 피부, 피부염, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 기저귀 피부염, 지루 피부염, 습진, 편평 태선(lichen planus), 장미증, 화상, 일광화상, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 건선 관절염, 포도막염, 신경 손상으로 인한 통통, 신경통, 대상 포진후 신경통, 신경병증, 말초 신경병증, 환상통, 이질통, 통각과민, 저온 통각과민, 손목굽 증후군으로 인한 통통, 화상 통통, 그리에르슨-고팔란 증후군(Grierson-Gopalan syndrome)(작열각 증후군으로 더 공지되어 있음), 구강 작열감 증후군, 감각이상, 파브리병, 안면통, 삼차신경통, 당뇨로 인한 신경병증성 통통, AIDS로 인한 신경병증성 통통, 구강안면 통통, 치아 통통, 치아 제거로 인한 통통, 사랑니 제거로 인한 통통, 저온에 대한 치아 민감성, 열에 대한 치아 민감성, 구강 점막염, 턱관절 통통, 통풍에 의해 야기되는 관절 통통, 문신 또는 문신 제거 과정과 관련된 통통, 염지건막류 통통, 고환 통통, 근막 통통, 방광 통통, 요로 통통, 방광염, 신장 결석으로 인한 통통, 신산통, 음분 통통, 질 통통, 분만후 통통, 월경통, 음낭 통통, 회음 통통, 골반 통통 또는 과민증; 수술후, 강한 펄스화된 광요법(intense pulsed light therapy, IPL)을 이용한 치료 후, 단색의 펄스화된 광요법(레이저)을 이용한 치료 후, 화학 필링제(chemical peeling agent)를 이용한 치료 후 또는 공격적 외부 작용제에 대한 과노출 후의 피부 통통 또는 자극 및 만성 알코올 남용으로 인한 통통에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0358] 또 다른 특정 양태에서, 염증은, 예를 들어, 비제한적인 예로, 신경성 염증, 관절 염증, 힘줄 염증, 근육 염증, 패혈증, 혈관 염증, 호흡기 염증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 비염, 알레르기성 비염, 천식, 귀염, 장 염증, 크론병,

췌장염, 간염, 만성 염증과 관련된 질환, 급성 염증, 신장염, 전신 홍반성 루푸스, 관절염, 류마티스 관절염, 성인 및 소아 류마티스 관절염, 스텔병, 건선성 관절염, 골관절염, 통풍에 의해 야기된 관절염, 류마티스 척추염, 사구체신염, 신경염, 신경 조직 염증, 다발성 경화증, 면역계 장애, 쇼그렌 증후군, 죽상경화증, 심근염, 심장막염, 혈관염, 염증성 피부 질환, 여드름, 장미증, 구진, 농포, 모세혈관화장, 건선, 민감성 피부, 발적, 홍반, 피부염, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 기저귀 피부염, 지루피부염, 습진, 과증식 피부병, 화상, 일광화상, 질 점액의 염증, 여성외음부통(vulvodynia), 질염, 구강 점막의 염증, 치은염, 치주염, 염증성 안구 질병, 포도막염, 안구 및 봄철 결막염, 사코이드증, 소화궤양, 두드러기, 물집유사천포창, 피부경화증, 섬유증, 혈관부종, 아나필락시스, 탈모증, 간의 간경화증, 재협착, 류마티스성 다발성 근육통, 혈청반응음성 척추관절병증, 예를 들어, 강직척추염 및 라이터 증후군, 피부근염, 봉입체 근염, 다발근육염 및 림프관평활근종증(lymphangioleiomyomatosis)에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 염증은 장미증, 여드름, 구진, 농포, 모세혈관화장, 민감성 피부, 발적, 홍반, 피부염, 습진 및 건선에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0359] 또 다른 특정 양태에서, 피부의 혈관형성 장애 및/또는 질병은, 예를 들어, 비체한적인 예로, 건선, 여드름, 장미증, 사마귀, 습진, 혈관종 및 림프혈관형성, 스터지 웨버 증후군, 신경섬유종증, 결절성 경화증, 만성 염증 질병 및 관절염에 의해 형성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 장미증의 치료 및/또는 관리에 사용된다.

[0360] 또 다른 특정 양태에서, 색소침착 장애 및/또는 질병은, 예를 들어, 비체한적인 예로, 주근깨, 흑색점, 기미, 얼룩백색증, 애디슨병, 백반증, UV 방사선에 대한 노출로 인한 반점, 노화로 인한 반점, 광노화로 인한 반점, 염증에 의해 야기된 반점, 예를 들어 레이저 치료로 인하거나 미용 수술 후의 염증, 여드름, 습진, 갈색증으로부터의 반점, 반흔 및/또는 호르몬 장애로 인한 반점, 예를 들어, 간반에 의해 형성된 군으로부터 선택된다.

[0361] 또 다른 특정 구체예에서, 피부의 미용적인 비-치료적 치료 및/또는 관리는 노화 및/또는 광노화의 치료 및/또는 예방, 주름 및 표정 주름의 치료 및/또는 예방, 및/또는 노화 및/또는 광노화로 인한 반점의 치료 및/또는 예방이다. 더욱 특정 구체예에서 이것은 얼굴 피부의 치료 및/또는 관리이다.

[0362] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 국소, 경피, 경구 또는 비경구적으로 수행된다. 또 다른 특정 양태에서, 국소 또는 경피 적용은 이온삼투요법, 소노포레시스, 전기천공, 기계적 압력, 삼투압 구배, 폐쇄 치료, 미세주사, 압력에 의한 바늘이 없는 주사, 미세전자 패치(microelectric patches), 안면 마스크 또는 이의 임의의 조합에 의해 수행된다.

[0363] 본 발명의 화합물은 포유동물의 신체 내, 바람직하게는 인간의 신체 내에서 화합물과 작용 부위 사이에 접촉을 야기시키는 임의의 수단에 의해 화합물을 함유하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 일반 화학식(I)의 적어도 하나의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 이의 미용적 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미용적 또는 약학적 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 당업자에게 공지된 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0364] 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 포유동물의 신체 내, 바람직하게는 인간의 신체 내에서 화합물과 작용 부위 사이에 접촉을 야기시키는 임의의 수단에 의해, 보다 바람직하게는 화합물을 함유하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여는 국소, 경피, 경구 또는 비경구적으로 수행된다. 또 다른 특정 양태에서, 국소 또는 경피 적용은 이온삼투요법, 소노포레시스, 전기천공, 기계적 압력, 삼투압 구배, 폐쇄 치료, 미세주사, 압력에 의한 바늘이 없는 주사, 미세전자 패치, 안면 마스크 또는 이의 임의의 조합에 의해 수행된다.

[0365] 적용 빈도는 각각의 괴검체의 필요에 따라 매우 다양할 수 있고, 1개월에 1회 내지 하루에 10회, 바람직하게는 1주일에 1회 내지 하루에 4회, 더욱 바람직하게는 1주일에 3회 내지 하루에 2회, 더욱 더 바람직하게는 하루에 1회 범위의 적용이 권장된다.

[0366] 실시예

[0367] 전반적 방법

[0368] 모든 시약 및 용매는 합성 품질이고 어떠한 추가 처리 없이 이용된다.

[0369] 약어

[0370] 아미노산에 대해 사용된 약어는 문헌[Eur. J. Biochem., (1984), 138, 9-37]에 개설된 1983 IUPAC-IUB 생화학

명명 위원회 권고를 따른다.

[0371] ⑧, 수지; 2,6-diCIZ, 2,6-디클로로벤질; 2-BrZ, 2-브로모벤질옥시카르보닐; 2-ClTrt-⑧, 2-클로로트리틸 수지; Ac, 아세틸; Adpoc, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에톡시-카르보닐; Ala, 알라닌; Al1, 알릴; Alloc, 알릴옥시 카르보닐; AM, 2-[4-아미노메틸-(2,4-디메톡시페닐)] 폐녹시아세트산; Arg, 아르기닌; Asn, 아스파라긴; Boc, 3 차-부틸옥시카르보닐; Bz1, 벤질; cAMP, 사이클릭 아데노신 모노포스페이트; Cbz, 벤질옥시카르보닐; cHx, 사이 클로헥실; CIZ, 2-클로로벤질; C-terminal, 카르복시-말단; DCM, 디클로로메탄; Dde, N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸]; DIEA, N,N'-디이소프로필에틸아민; DIPCDI, N,N'-디이소프로필카르보디이미드; Dmab, 4-(N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸]아미노)벤질; DMF, N,N-디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸 솔록사이드; DNA, 데옥시리보핵산; Dnp, 2,4-디니트로페놀; L-DOPA, L-3,4-디하이드록시페닐알라닌; EDTA, 에틸렌디아민테트라아세트산; equiv, 당량; ESI-MS, 전기분무 이온화 질량분광법; Fm, 플루오레닐메틸; Fmoc, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐; HDFa, 인간 피부 섬유모세포, 성인; HEPES, 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페 라진-에탄설폰산; HOAt, 1-하이드록시벤조트리아졸; HMGS, 인간 멜라닌세포 성장 보충제; HMGS-2, PMA(포르볼 미리스테이트 아세테이트)가 없는 인간 멜라닌세포 성장 보충제; HOBt, 1-하이드록시벤조트리아졸; HPLC, 고성 능 액체 크로마토그래피; IL-6, 인터루킨-6; IL-8, 인터루킨-8; INCI, 미용 성분의 국제 명명법; ivDde, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸-부틸; KLK5, 칼리크레인-5; LL-37, 카텔리시딘 C-말단 항균성 펩티드; MBHA, p-메틸벤즈히드릴아민; Me, 메틸; MeCN, 아세토니트릴; MeOH, 메탄올; mRNA, 메신저 리보핵산; Mtr, 4-메톡시-2,3,6-트리메틸벤젠설포닐; Mts, 메시틸렌설포닐; Mt<sub>t</sub>, 메톡시트리틸 또는 메틸트리틸; N-말단, 아미노-말단; PAL, 5-(4-아미노메틸-3,5-디메톡시페녹시) 발레르산; Palm, 팔미토일; Pbf, 2,2,4,6,7-펜타메틸 디하이드로벤조푸란-5-설포닐; PBS, 인산염 완충 염수; PGC-1<sub>a</sub>, PPAR<sub>γ</sub> 공동활성제 1<sub>a</sub>; Pmc, 2,2,5,7,8-펜타 메틸크로만-6-설포닐; pNZ, 파라-니트로벤질옥시카르보닐; PPAR<sub>γ</sub>, 과산화소체 증식자-활성화 수용체-<sub>γ</sub>; q.s, 충분한 양; q.s.p, -에 대해 충분한 양; RNA, 리보핵산; Ser, 세린; tBu, 3차-부틸; Teoc, 2-(트리메틸실릴)에 텁옥시카르보닐; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로푸란; Thr, 트레오닌; TIS, 트리이소프로필실 란; Tos, 토실 또는 p-톨루엔설포닐; Troc, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐; Trt, 트리페닐메틸 또는 트리틸; Val, 발린; Z, 벤질옥시카르보닐.

#### 화학 합성

[0373] 모든 합성 과정은 다공성 폴리에틸렌 디스크가 장비된 폴리프로필렌 주입기 내에서 수행되었다. 모든 시약 및 용매는 합성 품질이었고, 임의의 추가 처리 없이 사용되었다. 용매 및 가용성 시약은 흡인에 의해 제거되었다. Fmoc 기는 피페리딘-DMF(2:8, v/v)(1 x 1분, 1 x 5분, 5 mL/g 수지)로 제거되었다[Lloyd-Williams P. et al., (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]. 탈 보호, 커플링, 및 다시 탈보호 단계 사이의 세척은 10 mL 용매/g 수지를 이용하여 각 시기에 DMF(3 x 1분)로 수행되었다. 커플링 반응은 3 mL 용매/g 수지로 수행되었다. 커플링의 조절은 닌히드린 시험[Kaiser E. et al., "Anal. Biochem". (1970) 34: 595-598] 또는 클로라닐 시험 [Christensen T, "Acta Chem. Scand". (1979) 33B, 763-766]을 수행함으로써 수행되었다. 모든 합성 반응 및 세척은 25°C에서 수행되었다.

[0374] HPLC 크로마토그래피 분석은 30°C에서 열안정화된(thermostatized) 역상 컬럼(250 x 4.0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5 μ m, Akzo Nobel, Sweden)을 이용한 Shimadzu 장비(Kyoto, Japan)로 수행되었다. 용리는 1 mL/분의 유량으로 물(+0.1% TFA) 중 아세토니트릴(+0.07% TFA)의 구배를 이용하여 수행되었고, 검출은 220 nm에서 수행되었다. 전자분무 이온화 질량분광법 분석은 이동상으로서 MeCN:H<sub>2</sub>O 4:1(+0.1% TFA)의 혼합물 및 0.3 mL/분의 유량을 이용하여 WATERS Alliance ZQ 2000 검출기에서 수행되었다.

#### 실시예 1

[0376] Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-ClTrt-⑧의 예측적 제조, 여기서, AA<sub>1</sub>은 결합 또는 -L-Ser-*o*이고; AA<sub>2</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Val-*o*이고; AA<sub>3</sub>는 -L-Arg- 또는 -L-Thr-*o*이고; AA<sub>4</sub>는 -L-Asn- 또는 -L-Val-*o*이고; AA<sub>5</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Thr-*o*이고; AA<sub>6</sub>은 -L-Val-*o*이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0377] 0.85 당량의 DIEA가 첨가된, 55 mL의 DCM에 용해된 8.8 mmol; 1 당량의 Fmoc-L-Val-OH를 2-클로로트리틸 건조 수지 (5.5 g; 8.8 mmol)에 혼입시켰다. 이들을 5분 동안 교반한 후, 1.64 당량의 DIEA를 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 반응되도록 두었다. 잔여 클로라이드 기를 4.4 mL의 MeOH를 이용한 처리에 의해 블로킹하였다.

[0378] N-말단 Fmoc 기를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 탈보호시켰고, 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH 또는 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH를 케플링시켰다. 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 케플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라, 2.5 당량의 Fmoc-L-Asn(Trt)-OH 또는 Fmoc-L-Val-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 또는 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH 또는 Fmoc-L-Val-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 케플링시켰다.

[0379] 각각의 케플링-수지를 두 반쪽으로 나누었고 2.5 당량의 Fmoc-L-Ser(tBu)-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 그 중 하나에 첨가하였다.

[0380] 합성 후, 케플링 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0381] 실시예 2

[0382] *Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-ClTrt-®*의 수득, 여기서, AA<sub>1</sub>은 결합이고; AA<sub>2</sub>는 -L-Ala-이고; AA<sub>3</sub>는 -L-Thr-이고; AA<sub>4</sub>는 -L-Asn-이고; AA<sub>5</sub>는 -L-Thr-이고; AA<sub>6</sub>은 결합이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0383] 0.85 당량의 DIEA가 첨가된, 55 mL의 DCM에 용해된 (8.8 mmol; 1 당량)의 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH를 2-클로로트리틸 전조 수지 (5.5 g; 8.8 mmol)에 혼입시켰다. 이들을 5분 동안 교반한 후, 1.64 당량의 DIEA를 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 반응되도록 두었다. 잔여 클로라이드 기를 4.4 mL의 MeOH를 이용한 처리에 의해 블로킹하였다.

[0384] N-말단 Fmoc 기를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 탈보호시켰고, 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 2.5 당량의 Fmoc-L-Asn-OH를 케플링 수지 상에 케플링시켰다. 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 케플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라, 2.5 당량의 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 케플링시켰다.

[0385] 합성 후, 케플링 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0386] 예측적으로, 동일한 프로토콜을 이용하여, 그 밖의 *Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-ClTrt-®* (여기서, AA<sub>1</sub>은 결합 또는 -L-Ser-이고; AA<sub>2</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Val-이고; AA<sub>3</sub>는 -L-Arg- 또는 -L-Thr-이고; AA<sub>4</sub>는 -L-Asn- 또는 -L-Val-이고; AA<sub>5</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Thr-이고; AA<sub>6</sub>은 결합이고; n, m, p 및 q는 0이다)을 수득하였다.

[0387] 실시예 3

[0388] *Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA-®*의 수득, 여기서, AA<sub>1</sub>은 -L-Ser-이고; AA<sub>2</sub>는 -L-Val-이고; AA<sub>3</sub>는 -L-Arg-이고; AA<sub>4</sub>는 -L-Val-이고; AA<sub>5</sub>는 -L-Ala-이고; AA<sub>6</sub>은 -L-Val-이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0389] Fmoc 기를 제거하기 위해 기재된 전반적 프로토콜에 따라 0.73 mmol/g의 작용기화(functionalization)를 갖는 5 mmol의 Fmoc-AM-MBHA 수지에 피페리딘-DMF를 처리하였다. 2.5 당량의 Fmoc-L-Val-OH를 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 탈보호된 수지에 혼입시켰다.

[0390] 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 케플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라서 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Val-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 및 이어서 2.5 당량의 Fmoc-L-Val-OH를 각 케플링에서 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 케플링시켰다.

[0391] 마지막으로, 2.5 당량의 Fmoc-L-Ser(tBu)-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 첨가하였다.

[0392] 합성 후, 모든 케플링 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0393] 예측적으로, 동일한 프로토콜을 이용하여, 그 밖의 *Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA-®* (여기서, AA<sub>1</sub>은 결합 또는 -L-Ser-이고; AA<sub>2</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Val-이고; AA<sub>3</sub>는 -L-Arg- 또는 -L-Thr-이고; AA<sub>4</sub>는 -L-Asn- 또는 -L-Val-이고; AA<sub>5</sub>는 -L-Ala- 또는 -L-Thr-이고; AA<sub>6</sub>은 -L-Val-이고; n, m, p 및 q는 0이다)

다)을 수득하였다.

[0394] 실시예 4

*Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA-⑧의 예측적 제조*, 여기서, AA<sub>1</sub>은 결합 또는 *-L-Ser-ο*이고; AA<sub>2</sub>는 *-L-Ala-* 또는 *-L-Val-ο*고; AA<sub>3</sub>는 *-L-Arg-* 또는 *-L-Thr-ο*고; AA<sub>4</sub>는 *-L-Asn-* 또는 *-L-Val-ο*고; AA<sub>5</sub>는 *-L-Ala-* 또는 *-L-Thr-ο*고; AA<sub>6</sub>은 결합이고; n, m, p 및 q는 0이다.

[0396] Fmoc 기를 제거하기 위해 기재된 전반적 프로토콜에 따라 0.73 mmol/g의 작용기화를 갖는 5 mmol의 Fmoc-AM-MBHA 수지에 피페리딘-DMF를 처리하였다. 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH 또는 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH를 1시간 동안 용매로서 DMF를 이용하여 2.5 당량의 DIPCDI 및 2.5 당량의 HOBt의 존재하에서 탈보호된 수지에 혼입시켰다.

[0397] 이후, 수지를 전반적 방법에 기재된 바와 같이 세척하고, Fmoc 기의 탈보호 처리를 반복하여 다음 아미노산을 커플링시켰다. 기재된 프로토콜에 따라서, 2.5 당량의 Fmoc-L-Asn-OH 또는 Fmoc-L-Val-OH; 2.5 당량의 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH 또는 Fmoc-L-Thr(tBu)-OH 및 이어서 2.5 당량의 Fmoc-L-Ala-OH 또는 Fmoc-L-Val-OH를 각 커플링에서 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 순차적으로 커플링시켰다.

[0398] 각각의 웨티딜 수지를 두 반쪽으로 나누었고 2.5 당량의 Fmoc-L-Ser(tBu)-OH를 2.5 당량의 HOBt 및 2.5 당량의 DIPCDI의 존재하에서 그 중 하나에 첨가하였다.

[0399] 합성 후, 모든 웨티딜 수지를 DCM(5 x 3분)으로 세척하고, 질소 스트림에 의해 건조시켰다.

[0400] 실시예 5

[0401] *Fmoc N-말단 보호기의 제거를 위한 전반적 방법.*

[0402] 실시예 2 및 3에서 수득된 웨티딜 수지의 N-말단 Fmoc 기를 전반적 방법(DMF 중 20% 피페리딘, 1 x 1분 + 1 x 5분)에 기재된 바와 같이 탈보호시켰다. 웨티딜 수지를 DMF(5 x 1분), DCM (4 x 1분), 디에틸 에테르(4 x 1분)로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0403] 예측적으로, 동일한 프로토콜을 이용하여, 실시예 1 및 4에서 예측적으로 수득된 웨티딜 수지의 N-말단 Fmoc 기를 탈보호시키고, 세척하고 건조시켰다.

[0404] 실시예 6

[0405] 실시예 5에서 수득된 웨티딜 수지로 R<sub>1</sub> 팔미토일기를 도입시키기 위한 예측적 방법.

[0406] DMF(1 mL) 중에 미리 용해된 2.56 g의 미리 용해된 팔미트산 (10 mmol; 10 당량)을 1.53 g의 HOBt (10 mmol; 10 당량) 및 1.56 mL의 DIPCDI (10 mmol; 10 당량)의 존재하에서 실시예 5에서 수득된 1 mmol의 웨티딜 수지에 혼입시켰다. 이들을 15시간 반응시킨 후, 수지를 THF(5 x 1분), DCM (5 x 1분), DMF (5 x 1분), MeOH (5 x 1분), DMF (5 x 1분), THF (5 x 1분), DMF (5 x 1분), DCM (4 x 1분), 에테르(3 x 1분)으로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0407] 실시예 7

[0408] 실시예 5에서 수득된 웨티딜 수지로 R<sub>1</sub> 아세틸 기를 도입시키기 위한 방법.

[0409] 실시예 5에서 수득된 1 mmol의 웨티딜 수지를 용매로서 5 mL의 DMF를 이용하여 25 당량의 DIEA의 존재하에서 25 당량의 아세트산 무수물로 처리하였다. 이들을 30분 동안 반응되도록 둔 후, 웨티딜 수지를 DMF(5 x 1분), DCM (4 x 1분), 디에틸 에테르(4 x 1분)로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다.

[0410] 예측적으로, 동일한 프로토콜에 따라서, R<sub>1</sub> 아세틸기를 실시예 5에서 예측적으로 수득된 웨티딜 수지로 도입시켰다.

[0411] 실시예 8

[0412] 실시예 7에서 수득된 웨티딜 수지의 중합체 지지체로부터의 분해 방법.

[0413] 실시예 7에서 수득된 200 mg의 건조된 웨티딜 수지를 교반하에서 실온에서 2시간 동안 5 mL의 TFA:TIS:H<sub>2</sub>O(90:5:5)로 처리하였다. 여과액을 50 mL 저온 디에틸 에테르로 수거하고, 이들을 다공성 폴리에틸

렌 디스크가 장비된 폴리프로필렌 주입기를 통해 여과시키고, 50 mL 디에틸 에테르로 5회 세척하였다. 최종 침전물을 진공하에서 건조시켰다.

[0414]  $\text{H}_2\text{O}(+0.1\% \text{TFA})$  중  $\text{MeCN}(+0.07\% \text{TFA})$ 의 구배로 수득된 웨티드의 HPLC 분석은 모든 경우에서 80%를 초과하는 순도를 나타내었다. 수득된 웨티드의 정체를 ESI-MS에 의해 확인하였다.

[0415] 예측적으로, 동일한 프로토콜에 따라서, 중합체 지지체로부터의 분해가 실시예 5 내지 7에서 예측적으로 수득된 다른 웨티딜 수지에 대해 수행된다.

[0416] 실시예 9

[0417]  $R_2$  치환된 아민을 갖는 작용기화 및 중합체 지지체의 분해 방법:

[0418]  $\text{Ac}-\text{W}_n-\text{X}_m-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{Y}_p-\text{Z}_q-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ 를 수득하였고, 여기서  $\text{AA}_1$ 은 결합 또는  $-\text{L}-\text{Ser}-$ 이고;  $\text{AA}_2$ 는  $-\text{L}-\text{Ala}-$  또는  $-\text{L}-\text{Val}-$ 이고;  $\text{AA}_3$ 는  $-\text{L}-\text{Arg}-$  또는  $-\text{L}-\text{Thr}-$ 이고;  $\text{AA}_4$ 는  $-\text{L}-\text{Asn}-$  또는  $-\text{L}-\text{Val}-$ 이고;  $\text{AA}_5$ 는  $-\text{L}-\text{Ala}-$  또는  $-\text{L}-\text{Thr}-$ 이고;  $\text{AA}_6$ 는 결합 또는  $-\text{L}-\text{Val}-$ 이고;  $n$ ,  $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 0이다.

[0419] KOH의 존재하에서 진공하에 이전에 건조된 150 mg의 실시예 7의 웨티딜 수지  $\text{Ac}-\text{W}_n-\text{X}_m-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{Y}_p-\text{Z}_q-0-2-\text{CITr}-\text{R}$ 을 5분 동안 3 mL의 DCM 중 TFA의 3% 용액으로 처리하여 완전히 보호된 측쇄를 갖는 웨티드  $\text{Ac}-\text{W}_n-\text{X}_m-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{Y}_p-\text{Z}_q-\text{OH}$ 를 수득하거나 예측적으로 수득하였다. 여과액을 50 mL의 저온 디에틸 에테르로 수거하고, 처리를 3회 반복하였다. 에테르성 용액을 감압 및 실온에서 건조 증발시키고, 침전물을  $\text{H}_2\text{O}$  중 50% MeCN에 재용해시키고, 동결건조시켰다. 10 mg의 수득된 미정제 웨티드를 플라스크에서 칭량하고, 3 당량의 헥사데실아민 및 25 mL의 무수 DMF를 첨가하였다. 2 당량의 DIPCDI를 첨가하고, 47°C에서 자기적으로 교반하여 반응되도록 두었다. 최초 생성물의 소실 때까지 반응을 HPLC에 의해 모니터하였고, 이는 24-48시간 후에 완료되었다. 용매를 건조 증발시키고, DCM과 함께 2회 공동-증발시켰다. 수득된 잔기[완전히 보호된 측쇄를 갖는  $\text{Ac}-\text{W}_n-\text{X}_m-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{Y}_p-\text{Z}_q-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ ]를 25 mL의 TFA-DCM-아니솔(49:49:2)의 혼합물에 재용해시키고, 실온에서 30분 동안 반응되도록 두었다. 250 mL의 저온 디에틸 에테르를 첨가하고, 용매를 감압 하에서 증발시키고, 에테르와의 2회의 추가 공동-증발을 수행하였다. 잔여물을  $\text{H}_2\text{O}$  중 50% MeCN의 혼합물에 용해시키고, 동결건조시켰다.

[0420] 실시예 10

[0421] 일차 각질형성세포에서 항균성 웨티드 LL-37의 전-염증 활성에 대한 화합물의 억제능의 평가

[0422] 본 발명의 화합물의 용액을 250  $\mu\text{L}$ 의 최종 부피로 50  $\mu\text{g/mL}$ 의 LL-37을 지니고 LL-37을 지니지 않는 완전 Epilife<sup>®</sup> 배지에서 요망되는 농도로 에펜도르프 튜브에서 제조하였다. 혼합물을 실온에서 회전시키며 1시간 동안 인큐베이션하였다. 사전인큐베이션 시간 후에 샘플을 수거하고 여기에 원심분리에서의 퀵 펄스(quick pulse)를 제공하여 모든 용액을 튜브의 바닥으로 보냈다. 인큐베이션 배지를 제거하지 않고, 이것을 50  $\mu\text{L}$ /웰 세포의 이전 혼합물에 4중으로 첨가하고 플레이트를 37°C에서  $\text{CO}_2$  인큐베이터에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다.

인큐베이션 시간 후에, 50  $\mu\text{L}$ /웰의 완전 Epilife<sup>®</sup> 배지를 첨가하였다. 이들을 추가 5시간 동안 인큐베이션시킴으로써 ELISA에 의한 후속 정량을 위해 LL-37에 의해 유도된 전-염증 사이토카인의 방출을 가능하게 하였다. 5시간 후에, 300  $\mu\text{L}$ 의 상청액을 다중-채널 피펫으로 수거하고 새로운 96-웰 플레이트로 통과시켜 방출되는 IL-6 및 IL-8의 양을 인간 IL-6 ELISA Ready-SET-GO!<sup>®</sup> 및 인간 IL-8 ELISA Ready-SET-GO!<sup>®</sup> 시판용 키트 (eBioscience, Inc.)에 의해 공급자의 지시에 따라 측정하였다. 각각의 웰의 흡광도를 450 nm에서의 Multiskan Ascent Reader 분광광도계를 판독함에 의해 측정하고 각 측정을 570 nm에서의 이의 상응하는 판독에 대해 교정하였다. IL-6 및 IL-8의 표준화된 상대 수준을 세포를 담체로 처리한 것에 해당하는 흡광도에 대해 계산하였다. 이어서, 세포당 방출되는 인터루킨의 백분율을 계산할 수 있도록, 웰당 세포의 전체 수를 Cristal Violeta로 정량하였다.

[0423] 표 3은 시험된 조건에서 일차 각질형성세포에서 LL-37에 의해 유도되는 IL-6의 방출의 억제 값을 나타내는 웨티드를 상술하며, IL-6의 %로서 결과가 표시된다. 표 4에서, IL-8의 방출로부터 수득된 결과가 상술된다.

표 3. 일차 인간 각질형성세포에서 LL-37에 의해 유도되는 IL-6 방출의 억제

| 치료  | % IL-6        |
|---|---------------|
| 담체  | 100%          |
| 양성 대조군 (LL-37 0.05 mg/ml)   | 122.28%       |
| 0.025 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH   | 107.25%       |
| 0.025 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml     | 108.35%       |
| 0.1 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0.05 mg/ml                                | 94.65%        |
| 0.1 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml       | 95.96%        |
| 0.5 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0.05 mg/ml                                | 92.90%        |
| <u>0.5 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH<sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml</u> | <u>93.15%</u> |

[0424]

표 4. 일차 인간 각질형성세포에서 LL-37에 의해 유도되는 IL-8 방출의 억제

| 치료  | % IL-8         |
|---|----------------|
| 담체  | 100%           |
| 양성 대조군 (LL37 0.05 mg/ml)  | 142.65%        |
| 0.025 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0.05 mg/ml                              | 132.70%        |
| 0.025 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml     | 132.92%        |
| 0.1 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0.05 mg/ml                                | 124.76%        |
| 0.1 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml       | 125.05%        |
| 0.5 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0.05 mg/ml                                | 109.39%        |
| <u>0.5 mg/mL Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH<sub>2</sub> + LL-37 0.05 mg/ml</u> | <u>109.24%</u> |

[0425]

[0426] 실시예 11

[0427] *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 유증수(w/o) 에멀젼의 제조.

[0428] 적합한 용기에서 soybean oil[INCI: 대두 (글리신 소야) 오일], Abil EM 90[INCI: 세틸 PEG/PPG-10/1 디메티콘] 및 SPAN 65[INCI: 소르비탄 트리스테아레이트]를 함께 혼합시켰다. 별도의 용기에서, 펩티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH 및 water[INCI: 물 (AQUA)]을 함께 혼합시켰다. 수성상 및 유성상 둘 모두를 75-80 °C로 가열시킨 후에, 수성상을 유성상에 교반하에 조금씩 첨가하였다. 일단 에멀젼이 형성되면, 초음파를 이용하여 입자 크기를 감소시켜 표 5에 제시된 비율을 지니는 미용적 조성물을 수득하였다.

표 5. *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*을 함유하는 에멀젼 W/O

| 상 | 성분                                   | % in peso |
|---|--------------------------------------|-----------|
| A | 물 (AQUA)                             | 53        |
| B | 대두 (글리신 소야) 오일                       | 33        |
| B | 세틸 PEG/PPG-10/1 디메티콘                 | 5         |
| B | 소르비탄 트리스테아레이트                        | 4         |
| A | <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> | 5         |

[0429]

[0430] 실시예 12

[0431] *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 나노구조화된 지질 담체의 코아세르베이트(coacervate)의 제조.

[0432] 상 A: 적합한 용기에 하기 성분들을 다음 순서대로 첨가하였다: water[INCI: 물 (AQUA)], Zemea[INCI: 프로판 디올], Phenoxyethanol[INCI: 폐녹시에탄올], Structure XL[INCI: 하이드록시프로필 전분 포스페이트], Amigel[INCI: 스클레로티움 검] 및 hyaluronic acid[INCI: 히알루론산]. 혼합물을 60-65°C로 가열시켰다.

[0433]

상 B: 또 다른 용기에서 Massocare HD[INCI: 이소헥사데칸], Arlacel 83 Pharma[INCI: 소르비탄 세스퀴올레인 이트], Lipochroman™[INCI: 디메틸메톡시 크로마놀] 및 실시예 11에 기재된 W/O 에멀젼(상 B1)을 첨가하고 60-65°C로 가열시켰다.

[0434]

상 C: 하기 성분들을 적합한 용기에서 함께 혼합시켰다: Water[INCI: 물 (AQUA)], Structure XL[INCI: 하이드

록시프로필 전분 포스페이트], Amigel[INCI: 스클레로티움 겸], Sepigel 305[INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (AQUA), C13-14 이소파라핀, 라우레트-7] 및 Quad Soy LDMA[INCI: 물 (AQUA), 라우릴디모늄 하이드록시프로필 가수분해된 대두 단백질].

[0435] 예열견이 형성될 때까지 상 B를 교반하에 조금씩 상 A에 첨가한 다음, 혼합물을 미세유동화시켰다. 상 C를 일정한 교반하에 첨가시켜, 표 6에 제시된 비율을 지니는 미용적 조성물을 수득하였다.

표 6. 나노구조화된 지질 담체의 코아세르베이트

| 상  | 성분   | % 중량   |
|----|--|--------|
| C  | 물 (AQUA)   | 19.79  |
| C  | 하이드록시프로필 전분 포스페이트                                      | 1.5    |
| C  | 스클레로티움 겸   | 0.75   |
| C  | Sepigel 305 (폴리아크릴아미드, 물 (AQUA), C13-14 이소파라핀, 라우레트-7) |        |
|    | 폴리아크릴아미드   | 0.1    |
|    | 물 (AQUA)   | 0.0863 |
|    | C13-14 이소파라핀   | 0.05   |
|    | 라우레트-7   | 0.0137 |
| C  | Quad Soy LDMA (물 (AQUA), 라우릴디모늄 하이드록시프로필 가수분해된 대두 단백질) |        |
|    | 물 (AQUA)   | 0.14   |
|    | 라우릴디모늄 하이드록시프로필 가수분해된 대두 단백질                           | 0.06   |
| A  | 물 (AQUA)   | 50.30  |
| B  | 이소헥사데칸   | 5.03   |
| A  | 프로판디올  | 5.03   |
| B  | 소르비탄 세스퀴올레아이트  | 4.02   |
| A  | 페녹시에탄올   | 2.62   |
| A  | 하이드록시프로필 전분 포스페이트                                      | 0.3    |
| A  | 스클레로티움 겸   | 0.1    |
| B  | 디메틸메톡시 크로마놀  | 0.05   |
| A  | 히알루론산  | 0.01   |
| B1 | 물 (AQUA)   | 5.33   |
| B1 | 대두 (글리신 소야) 오일   | 3.32   |
| B1 | 세틸 PEG/PPG-10/1 디메티콘                                   | 0.5    |
| B1 | Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH                          | 0.5    |
| B1 | 소르비탄 트리스테아레이트  | 0.4    |

[0436]

실시예 13

[0437] *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 리포솜의 제조.

[0438] 적합한 용기에서 하기 성분들을 용해시켰다: Agua[INCI: 물 (AQUA)], Zemea Propanediol[INCI: 프로판디올], phenoxyethanol[INCI: 페녹시에탄올] 및 펩티드 Palm-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-NH<sub>2</sub>. 일단 모든 성분들이 용해되면, 교반하에 lecithin[INCI: 레시틴]을 서서히 첨가하였다. 다층판 리포솜이 형성되면 이들을 미세유동화시켜 작은 리포솜이 수득될 때까지 입자 크기를 감소시켰다. 표 7에서 리포솜을 형성하는 성분들을 제시한다.

표 7. *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 리포솜

| 상 | 성분                            | % 중량  |
|---|-------------------------------|-------|
| A | 물 (AQUA)                      | 88.25 |
| A | 프로판디올                         | 5.0   |
| A | 페녹시에탄올                        | 2.5   |
| A | Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH | 0.25  |
| B | 레시틴                           | 4.0   |

[0440]

[0441] 실시예 14[0442] *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 미용적 안면 조성물의 제조.

[0443] 상 A로부터의 성분들: Water[INCI: 물 (AQUA)], Liponic EG-1[INCI: 글리세레트-26], Hydrolite-5 2/016020[INCI: 펜틸렌 글리콜], Microcare BNA[INCI: 벤질 알코올], glycerin[INCI: 글리세린]을 적합한 용기에 혼입시켰다. 이들 모두가 혼입되면, Carbopol ultrez 10[INCI: 카르보머]를 교반하에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 70-75°C로 가열시켰다.

[0444] 별도의 용기에서, 상 B를 제조하였다: Massocare TH[INCI: 트리에틸헥사노인], Finsolv-TN[INCI: C12-15 알킬 벤조에이트], Arlacel 165[INCI: 글리세릴 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트], phenoxyethanol[INCI: 폐녹시에탄올], cetyl alcohol[INCI: 세틸 알코올] 및 stearyl alcohol[INCI: 스테아릴 알코올]. 전체 혼합물을 70-75°C로 가열시켰다.

[0445] 일단 상 A 및 B가 제조되면, 가열된 상 B를 상 A에 터빈을 이용한 일정한 교반하에 조금씩 첨가하여 O/W 에멀젼을 형성하였다. 온도가 50°C로 떨어졌을 때 터빈을 이용한 교반을 유지하면서, 상 C: 물에 미리 용해된 Trylagen<sup>®</sup> PCB[INCI: 물 (AQUA), 슈도알테로모나스 발효 추출물(PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT), 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된 대두 단백질, 트리펩티드-10 시트룰린, 트리펩티드-1, 레시틴, 부틸렌 글리콜, 잔탄검, 카르보머, 트리에탄올아민, 카프릴릴 글리콜, 폐녹시에탄올], Silicon DC 345 Fluid[INCI: 사이클로메티콘] 및 웨პ티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH 및 butylene glycol[INCI: 부틸렌 글리콜]을 첨가하였다. 일단 에멀젼이 실온에 도달하면, sodium hydroxide[INCI: 소듐 하이드록사이드]를 이용하여 pH를 6.0-6.5로 조정하고 방향제[INCI: 방향제 (퍼퓸)]를 첨가하였다. 표 8에서, 포뮬라를 형성하는 성분들을 제시한다:

표 8. *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 미용적 안면 조성물

| 상 | 성분   | % 종량            |
|---|--|-----------------|
| A | 물 (AQUA)   | qsp 100         |
| A | 글리세레트-26   | 5.0             |
| A | 펜틸렌 글리콜  | 5.0             |
| C | TRYLAGEN® PCB (물 (AQUA), 슈도알테로모나스<br>발효 추출물, 가수분해된 밀 단백질, 가수분해된<br>대두 단백질, 트리펩티드-10 시트룰린,<br>트리펩티드-1, 레시틴, 부틸렌 글리콜, 잔탄 겉,<br>카르보머, 트리에탄올아민, 카프릴릴 글리콜,<br>페녹시에탄올)<br>물 (AQUA) |                 |
|   | 물 (AQUA)   | 2.40            |
|   | 슈도알테로모나스 발효 추출물  | 0.372           |
|   | 가수분해된 밀 단백질  | 0.086           |
|   | 가수분해된 대두 단백질   | 0.056           |
|   | 트리펩티드-10 시트룰린  | 0.001           |
|   | 트리펩티드-1,   | 0.0003          |
|   | 레시틴  | 0.012           |
|   | 부틸렌 글리콜  | 0.017           |
|   | 잔탄 겉   | 0.013           |
|   | 카르보머   | 0.0008          |
|   | 트리에탄올아민  | 0.0001          |
|   | 카프릴릴 글리콜   | 0.017           |
| C | 사이클로메티콘  | 3.0             |
| B | 트리에틸헥사노인   | 3.0             |
| B | C12-15 알킬 벤조에이트  | 3.0             |
| B | <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>   | 0.001           |
| B | 물 (AQUA)   | 0.9995          |
| B | 부틸렌 글리콜  | 0.9995          |
| B | ARLACEL 165 (글리세릴 스테아레이트, PEG-100<br>스테아레이트)   |                 |
|   | 글리세릴 스테아레이트  | 0.75            |
|   | PEG-100 스테아레이트   | 0.75            |
| A | 벤질 알코올   | 1.0             |
| A | 글리세린   | 1.0             |
| B | 페녹시에탄올   | 0.9             |
| A | 카르보머   | 0.5             |
| B | 세틸 알코올   | 0.5             |
| B | 스테아릴 알코올   | 0.5             |
| E | 방향제 (퍼퓸)   | 0.15            |
| D | 소듐 하이드록사이드   | qsp pH<br>6-6.5 |

[0446]

[0447]

[0448]

실시예 15

[0449]

*Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH*를 함유하는 안면 세럼의 예측적 제조.

[0450]

적합한 용기에서 상 A로부터의 성분들: Water[INCI: 물 (AQUA)], Liponic EG-1[INCI: 글리세레트-26], Hydrolite-5 2/016020[INCI: 페닐렌 글리콜], Microcare BNA[INCI: 벤질 알코올], glycerin[INCI: 글리세린] 및 propylene glycol[INCI: 프로필렌 글리콜]을 첨가하였다. 이어서, Carbopol ultrez 10[INCI: 카르보머]을 교반하에 서서히 첨가하였다.

[0451]

별도의 용기에서, 상 B: Massocare TH[INCI: 트리에틸헥사노인], phenoxyethanol[INCI: 페녹시에탄올]를 제조하고 교반하에 상 A에 조금씩 첨가하였다.

[0452] 일단 상 A 및 B가 함께 혼합되면, 하기 성분들을 교반하에 하나씩 첨가하였다: 물에 미리 용해된 Preventhelia<sup>®</sup> solution[INCI: 물 (AQUA), 디아미노프로피오노일 트리펩티드-33, 카프릴릴 글리콜], Silicon DC 200[INCI: 디메티콘], silicon DC 245[INCI: 사이클로펜타실록산], Sepigel 305[INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (AQUA), C13-14 이소파라핀, 라우레트-7] 및 웨პ티드 Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH 및 butylene glycol[INCI: 부틸렌 글리콜].

[0453] 별도의 용기에서, fragrance[INCI: 방향제 (퍼퓸)]를 Cremophor CO 40[INCI: PEG-40 수소화된 캐스터유]와 혼합시키고 이전 혼합물에 첨가시켰다. 마지막으로, sodium hydroxide[INCI: 소듐 하이드록사이드]를 이용하여 pH를 6.0-6.5로 조정하였다.

[0454] 표 9에서 포뮬라를 형성하는 성분들이 제시된다:

| 표 9. <i>Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH</i><br>를 함유하는 안면 세럼 |   |              |
|---|---|--------------|
| 상   | 성분  | % 충량         |
| A   | 물 (AQUA)  | qsp 100      |
| A   | 글리세레트-26  | 5.0          |
| A   | 펜틸렌 글리콜   | 5.0          |
| A   | 벤질 알코올  | 1.0          |
| A   | 글리세린  | 2.0          |
| A   | 프로필렌 글리콜  | 3.0          |
| A   | 카르보머  | 0.3          |
| C   | <i>Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH</i>                                    | 0.001        |
| C   | 물 (AQUA)  | 0.9995       |
| C   | 부틸렌 글리콜   | 0.9995       |
| B   | 트리에틸헥사노인  | 2.0          |
| B   | 페녹시에탄올  | 0.9          |
| C   | PREVENTHELIA <sup>®</sup> SOLUTION (물 (AQUA),<br>디아미노프로피오노일 트리펩티드-33,<br>카프릴릴 글리콜 ) | 1.989        |
| C   | 디아미노프로피오노일 트리펩티드-33   | 0.001        |
|   | 카프릴릴 글리콜  | 0.01         |
| C   | 디메티콘  | 0.5          |
| C   | 사이클로펜타실록산   | 0.5          |
| C   | SEPIGEL 305 (폴리아크릴아미드, 물<br>(AQUA), C13-14 이소파라핀, 라우레트-7)                           | 0.04         |
|   | 폴리아크릴아미드  | 0.0345       |
|   | 물 (AQUA)  | 0.02         |
|   | C13-14 이소파라핀  | 0.0055       |
|   | 라우레트-7  | 0.6          |
| D   | PEG-40 수소화된 캐스터유  | 0.15         |
| D   | 방향제 (퍼퓸)  | qsp pH 6-6.5 |
| E   | 소듐 하이드록사이드  |              |

[0455]

[0456] 실시예 16

[0457] *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 함유하는 안면 미용적 조성물의 제조.

[0458] 적합한 용기에서 상 A로부터의 성분들: Water[INCI: 물 (AQUA)], Hydrolite-5 2/016020[INCI: 페닐렌 글리콜] 및 Microcare BNA[INCI: 벤질 알코올]를 혼입시켰다. 이어서, Carbopol ultrez 10[INCI: 카르보머]를 교반하에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 65-70°C로 가열시켰다.

[0459] 또 다른 용기에서 상 B로부터의 성분들: Massocar EC[INCI: 에틸헥실 코코에이트], Finsolv TN[INCI: C12-15 알킬 벤조에이트], phenoxyethanol[INCI: 페녹시에탄올], Arlatone MAP 160 K[INCI: 포타슘 세틸 포스페이트] 및 Phytocream 2000[INCI: 글리세릴 스테아레이트, 세테아릴 알코올, 포타슘 팔미토일 가수분해된 밀 단백질]을 혼입시키고, 혼합물을 65-70°C로 가열시켰다.

[0460]

상 B를 터빈을 이용한 교반하에 상 A에 서서히 첨가시켰다. 온도가 40°C에 도달하면, 하기 성분들을 하나씩 첨가하였다: 물에 미리 용해된 Silicon DC 200[INCI: 디메티콘], Vitamin E acetate[INCI: 토코페릴 아세테이트], Sepigel 305[INCI: 폴리아크릴아미드, 물 (AQUA), C13-14 이소파라핀, 라우레트-7] 및 웨티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH 및 butylene glycol[INCI: 부틸렌 글리콜]. 마지막으로, fragrance [INCI: 방향제 (퍼퓸)]를 첨가하고, sodium hydroxide[INCI: 소듐 하이드록사이드]를 이용하여 pH를 6.0-6.5로 조정하였다. 표 10에서 이러한 제형에 사용된 성분들의 %가 제시된다.

| Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH를 함유하는<br>안면 미용적 조성물 |   |              |
|---|---|--------------|
| 상   | 성분  | % 종량         |
| A   | 물 (AQUA)  | qsp 100      |
| A   | 펜틸렌 글리콜   | 5.0          |
| A   | 벤질 알코올  | 1.0          |
| A   | 카르보머  | 0.5          |
| B   | 에틸헥실 코코에이트  | 2.5          |
| B   | C12-15 알킬 벤조에이트   | 5.0          |
| B   | 페녹시에탄올  | 0.9          |
| B   | 포타슘 세틸 포스페이트  | 0.5          |
|   | PHYTOCREAM 2000 (글리세릴<br>스테아레이트, 세테아릴 알코올, 포타슘<br>팔미토일 가수분해된 밀 단백질) |              |
|   | 글리세릴 스테아레이트   | 1.0          |
|   | 세테아릴 알코올  | 2.0          |
|   | 포타슘 팔미토일 가수분해된 밀 단백질  | 2.0          |
| C   | 디메티콘  | 1.0          |
| C   | 토코페릴 아세테이트  | 0.5          |
| C   | SEPIGEL 305   | 1.0          |
| C   | Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH                                       | 0.001        |
| C   | 물 (AQUA)  | 0.9995       |
| C   | 부틸렌 글리콜   | 0.9995       |
| D   | 방향제 (퍼퓸)  | 0.1          |
| E   | 소듐 하이드록사이드  | qsp pH 6-6.5 |

[0461]

[0462] 실시예 17

[0463] 가벼운 장미증을 갖는 피부의 치료에 대한 실시예 16의 조성물의 효과.

[0464]

장미증으로 고통받는 경향이 있는 피부의 개선의 평가 연구를 수행하였다. 18세가 넘는 남성 및 여성 둘 모두의 20명의 자원자가 본 연구에 참여하였고, 이들은 건강한 피부를 지녔으나 약간의 장미증이 있었고, 의학적으로 치료할 필요는 없었다. 이들이 임상 참여에 필요한 요건을 충족하는지를 확인하기 위해 피부과 의사가 모든 자원자를 평가하였다. 배제 인자는 자원자가 임의의 유형의 염증 또는 질병을 지녔는지 (일회성 또는 만성), 뿐만 아니라 이들이 결과를 변경시킬 수 있는 어떠한 유형의 투약을 받았는지를 고려하였다. 임상 동안, 자원자는 자신을 자외선에 노출시키거나 어떠한 종류의 미용제품을 바를 수 없었다 (시험 개시 전 7-10일까지). 또한, 어떠한 미용제품에 임의의 종류의 알레르기 또는 이차 효과를 지니는 자원자, 암을 가진 사람, 및 임신한 여성도 제외되었다.

[0465]

자원자는 실시예 16에 기재된 생성물을 이들의 얼굴에 4주 동안 하루에 두 번 도포하였다. 치료 전 및 생성물을 적용한 지 1주 및 4주 후에 피부과 평가를 수행하였다. 평가된 변수는 홍반, 안면의 발적, 피부 상의 장미증의 확산 및 피부의 거칠음이었다. 변수의 평가는 0 내지 100의 규모를 지닌 숫자 할당에 의해 수행되었으며, 0은 "강도 없음"에 해당하는 값이고 100은 "최대 강도"에 해당하는 값이다.

[0466]

피부 영역 상에서 발견된 붉은 반점은 평가하고, 절대치를 붉은 반점의 강도 및 면적에 할당하는 VISIA™ 시스템을 이용하여, 기계적 평가를 또한 피부의 발적에 대해 수행하였다. 이러한 평가를 0주 및 치료한 지 4주 후에 수행하였다.

[0467]

장미증을 가진 피부에 대한 실시예 16의 크림의 활성 결과를 표 11에 제시한다.

| 표 11. 장미증을 지닌 피부에 대한 <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> 를 함유하는 미용적 안면 조성물의 활성 |                                 |                                 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| 변수  | T <sub>1</sub> ± T <sub>0</sub> | T <sub>4</sub> ± T <sub>0</sub> |
| 홍반  | -9.0%                           | -19.2%                          |
| 피부의 발적  | -8.6%                           | -17.7%                          |
| 장미증의 확산   | -7.9%                           | -17.9%                          |
| 거칠음   | -5.4%                           | -7.5%                           |
| 발적의 절대값 (VISIA <sup>TM</sup> )  | ---                             | -14.4%                          |
| 붉은 반점 (VISIA <sup>TM</sup> )  | ---                             | -8.3%                           |

[0468]

실시예 18

[0470]

펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*의 항-콜라게나제 활성.

[0471]

상이한 농도의 펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 형광 마커인 플루오레세인-유도체화된 젤라틴과 함께 96-웰 플레이트에서 인큐베이션하였다. 이어서, 콜라게나제 (0.4 U/mL)를 첨가하고, 일광으로부터 보호된 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시킨 후에, 상이한 시점에 형광성 ( $\lambda_{exc}=495$  nm 및  $\lambda_{em}=515$  nm)을 측정하였고, 이에 따라 유도체화된 젤라틴에서의 파괴를 정량할 수 있었다. 양성 대조군으로서 금속단백분해효소의 억제제로서 작용하는 금속 키클레이터인 1,10-페난트롤린을 이용하였다. 수득된 결과를 표 12에 제시한다.

표 12. 펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*에 의한 항-콜라게나제 효소의 활성의 조절

| 치료  | % 콜라게나제 억제 |
|---|------------|
| 담체 (완충제 반응)                                   | 0%         |
| 양성 대조군 (1,10-페난트롤린 40 $\mu$ g/mL)             | 95.19%     |
| 10 mg/mL <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> | 100%       |
| 2 mg/mL <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>  | 29.21%     |

[0472]

실시예 19

[0473]

펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*의 항-티로시나제 활성.

[0474]

상이한 농도의 펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*를 HEPES 완충제에서 30분 동안 37°C에서 L-DOPA와 함께 96-웰 플레이트에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 티로시나제 효소를 첨가하고, 10분 동안 인큐베이션 시켰다. -20°C에서 5분 동안 플레이트를 동결시킴으로써 반응을 중단시킨 후에, 흡광도를 마이크로플레이트 리더에서  $\lambda_{exc}=490$  nm에서 측정하였다. 양성 대조군으로서, 공지된 항-티로시나제 활성을 지니는 물질인 코지산을 첨가하였다. 수득된 결과를 표 13에 제시한다.

표 13. 펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*에 의한 항-티로시나제 효소의 활성의 조절

| 치료   | % 티로시나제 억제 |
|--|------------|
| 담체 (완충제 반응)                                  | 0%         |
| 양성 대조군 (코지산 140 $\mu$ g/mL)                  | 85.79%     |
| 4 mg/mL <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> | 86.45%     |
| 3 mg/mL <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> | 76.01%     |
| 2 mg/mL <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i> | 38.23%     |

[0475]

실시예 20

[0476]

인간 표피 멜라닌세포에서 펩티드 *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*에 의한 멜라닌형성의 억제.

[0477]

일차 인간 멜라닌세포를 HMGS 및 항생제가 보충된 배지 254에서 배양하였다. 세포를 72시간 동안 성장시킨 후

배지를 HMGS-2 및 항생제가 보충된 254로 교환하였다. 컨플루언스(confluence)까지 세포를 2주 동안 성장시켰고, 배지는 2-3일마다 교환되었다. 2주 후에, 세포를 트립신화하고 6-웰 플레이트에 시팅하였다. 37°C 및 5%의 CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션시킨 후에, 펩티드를 이용한 제 1 처리를 상이한 농도로 수행하였다. 음성 대조군으로서, 단지 배지만을 추가하였다. 처리를 3, 6, 8 및 10일에 반복하였고, 그 후에 세포를 트립신화하고 그 수를 세포 계수기로 계수하였다. 450 nm에서의 흡광도를 마이크로플레이트 리더로 측정함에 의해 멜라닌을 정량하였고 웨일 세포의 전체 수에 관해 값을 표준화시켰으며, 10% DMSO와 함께 1 N NaOH에 용해된 합성 멜라닌으로 제조된 캘리브레이션 라인으로부터 세포당 멜라닌의 피코그램으로서 나타내었다. 수득되고 대조군에 대해 표준화된 결과를 표 14에 제시한다.

표 14. 펩티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH에 의한 인간 표피 멜라닌세포에서 멜라닌형성의 억제

| 치료  | % 멜라닌 (pg/cel) |
|---|----------------|
| 대조군 (배양 배지)                               | 100 ± 0.6      |
| 0.25 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH  | 45.7 ± 3.2     |
| 0.625 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH | 55.8 ± 2.8     |

[0480]

[0481] 실시예 21

[0482] 펩티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH에 의해 인간 섬유모세포의 광보호.

[0483] 인간 섬유모세포의 광보호는 시뮬레이션된 일광의 세포독성 용량의 존재하에 물질의 보호 효과를 측정하는 것에 기반한다. 이러한 효과를 연구하기 위해, 인간 섬유모세포 HDFa를 96-웰 플레이트에서 24시간 동안 배양시킨 후, 이들을 상이한 농도의 펩티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH와 함께 또는 대조군의 경우 완충제 PBS (CRT+UV)와 함께 1시간 동안 암실에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 및 가습된 공기에서 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 36 J/cm<sup>2</sup>의 방사선량으로 실온에 노출시켰다. 대조군으로서, 플레이트를 같은 시간 동안 암실에서 유지시킨 다음 (CRT-UV), 뉴트럴 레드 방법을 이용하여 생존력을 측정하였다. 결과를 표 15에 제시한다.

표 15. 펩티드 Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH에 의한 인간 섬유모세포의 광보호

| 치료                                     | % 세포 생존력      |
|--|---------------|
| CRT-UV                                 | 100 ± 0.85    |
| CRT+UV                                 | 20.03 ± 2.24  |
| 10 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH | 63.25 ± 1.30  |
| 1 mg/mL Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH  | 52.37 ± 4.775 |

[0484]

## 서 열 목 록

### SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS, INC.

Garcia Anton, Jose Maria

&lt;120&gt; COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND/OR CARE OF THE SKIN AND/OR MUCOUS

MEMBRANES AND THEIR USE IN COSMETIC OR PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS

&lt;130&gt; LPTC 200029US01

&lt;140&gt; US 14/391,472

&lt;141&gt; 2014-10-09

&lt;150&gt; PCT/EP2013/057939

<151> 2013-04-16  
<150> ES 201230567  
<151> 2012-04-16  
<150> US 61/624,653  
<151> 2012-04-16  
<160> 42  
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic peptide  
<220><221> VARIANT  
<222> (1)..(2)  
<223> Xaa is an amino acid or absent  
<220><221> VARIANT  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa is S or absent  
<220><221> VARIANT  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa is V or A  
<220><221> VARIANT  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa is R or T  
<220><221> VARIANT  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa is V or N  
<220><221> VARIANT  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa is A or T  
<220><221> VARIANT  
  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa is V or absent

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(10)

<223> Xaa is an amino acid or absent

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

Ser Val Arg Val Ala Val

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Ser Ala Arg Val Ala Val

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Ser Val Thr Val Ala Val

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

Ser Val Arg Asn Ala Val

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Ser Val Arg Val Thr Val

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Ser Ala Thr Val Ala Val

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Ser Ala Arg Asn Ala Val

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Ser Ala Arg Val Thr Val

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Ser Val Thr Asn Ala Val

1 5

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Ala Arg Asn Thr

1

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Ala Thr Val Thr

1

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Ala Thr Asn Ala

1

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 14

Val Thr Asn Thr

1

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 15

Ala Arg Asn Ala

1

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 16

Ala Thr Asn Thr

1

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 17

Ser Val Thr Val Ala Val Ala Leu

1

5

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 18

Ile Ile Ser Ala Arg Val Ala Val

1 5

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 19

Ser Ala Arg Val Ala Val Ala

1 5

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 20

Leu Ser Val Thr Val Ala Val

1 5

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic peptide

&lt;400&gt; 21

Gly Ala Ala Thr Asn Ala

1 5

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Gly Val Ala Arg Asn Thr

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Ser Ala Thr Asn Thr Val

1 5

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Val Ser Val Arg Val Ala Val

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Ser Ala Thr Asn Thr Val Ala

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Val Ser Val Arg Val Ala Val Ala

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Ser Ala Thr Asn Thr

1 5

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Ser Val Arg Val Ala

1 5

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Val Arg Asn Thr

1

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Val Thr Asn Ala

1

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Ser Ala Arg Val Ala Val Arg Lys

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Ser Val Arg Val Ala Val

1 5

<210> 33

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Val Thr Asn Thr Gln Phe

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Gln Asp Phe His Asp Ile Met Ala

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Ala Thr Asn Ala Val

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Ile Ser Val Thr Val Ala Val

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Ser Ala Arg Asn Thr

1 5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Ser Ala Thr Val Thr

1 5

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 39

Ser Ala Thr Asn Ala

1 5

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 40

Ala Arg Asn Thr Val

1 5

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 41

Ala Thr Val Thr Val

1 5

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 42

Ala Thr Asn Ala Val

1 5