



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0079985
(43) 공개일자 2020년07월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 251/44 (2006.01) A23L 29/00 (2016.01)
A23L 33/10 (2016.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 251/44 (2013.01)
A23L 29/045 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0169762

(22) 출원일자 2018년12월26일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

(주)아모레퍼시픽

서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)

한밭대학교 산학협력단

대전광역시 유성구 동서대로 125 (덕명동)

(72) 발명자

신동욱

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원

박정호

대전광역시 유성구 노은동로87번길 12-10

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영철, 임희택, 김 순 영

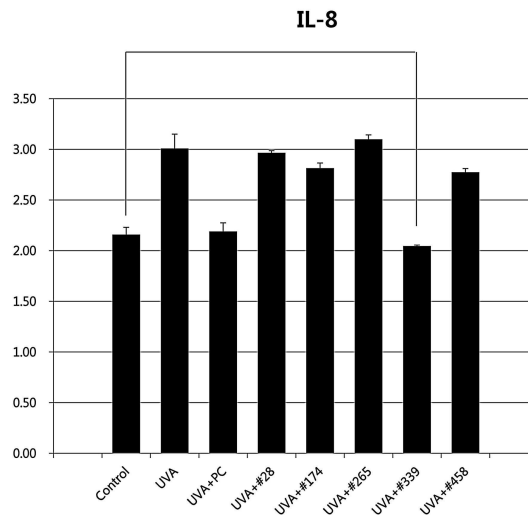
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 시아누르산 유도체 염화합물 및 그를 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물

(57) 요약

시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물, 및 이를 유효 성분으로 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물에 관한 것으로, 본 명세서에 따른 염화합물은 IL-8 과 같은 염증 인자의 발현을 감소시켜 노화의 심화에 따른 염증 발생물을 낮추고, 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현을 감소시켜, 노화를 지연시키거나 완화하는 효과를 가진다. 따라서 본 명세서의 시아누르산 유도체 염화합물을 포함하는 조성물은 약학 조성물 또는 화장품 조성물 등으로 다양하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2016.08)

A61K 31/53 (2013.01)

A61K 8/4966 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 17/18 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A61Q 19/08 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A61K 2800/782 (2013.01)

(72) 발명자

이태룡

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽
기술연구원

조은경

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽
기술연구원

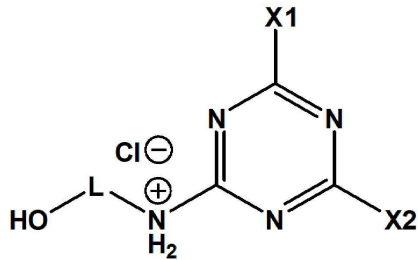
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

[화학식 1]



화학식 1에 있어서,

L은 탄소수 1 내지 5의 알킬렌기이고,

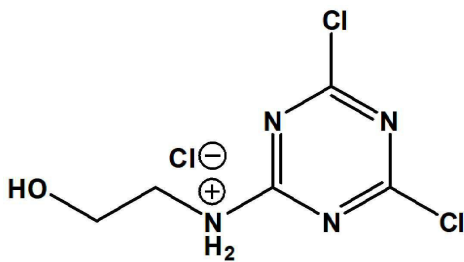
X1 및 X2는 서로 같거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 2로 표시되는 것인 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

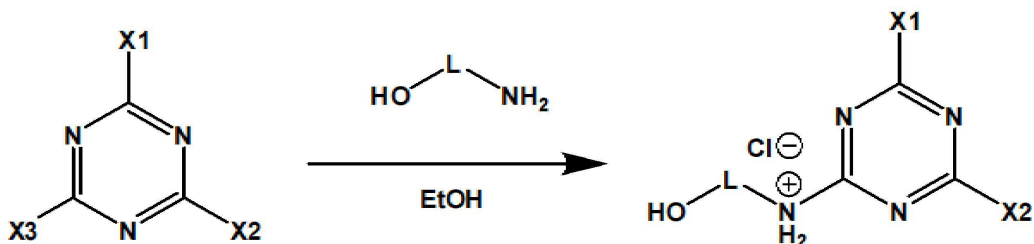
[화학식 2]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 시아누르산 유도체 염화합물의 제조방법으로서, 하기 반응식 1로 표시되는 반응 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 시아누르산 유도체 염화합물 제조방법:

[반응식 1]



반응식 1에 있어서,

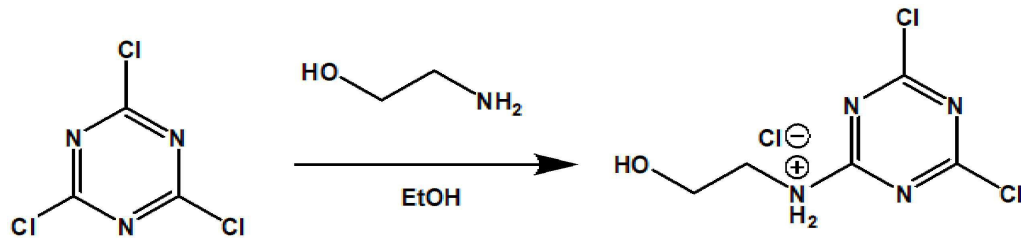
L, X1 및 X2는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X3는 할로젠기이다.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 반응식 1로 표시되는 반응 단계는, 하기 반응식 2로 표시되는 것을 특징으로 하는, 시아누르산 유도체 염화합물 제조방법:

[반응식 2]



청구항 5

제1항 또는 제2항에 따른 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 중량을 기준으로 0.001-5 중량%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 조성물은 피부 항염증용 조성물이며, IL-8 인자의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 조성물은 피부 항노화용 조성물이며, 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서,

상기 조성물은 피부 항염증용 약학 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서,

상기 조성물은 화장품 조성물인 것을 특징으로 하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물.

청구항 11

제5항에 있어서,

상기 조성물은 피부 외용제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제5항에 있어서,

상기 조성물은 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서에는 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 그를 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물이 개시된다.

배경 기술

[0002] 최근 생활수준이 향상됨에 따라 현대인들은 건강한 신체를 유지하는 것에 더하여 건강한 피부를 유지하는 데에도 많은 관심을 기울이고 있다. 따라서 피부미용과 피부노화 개선에 대한 관심이 높아지고 있다.

[0003] 피부는 인체의 가장 큰 기관으로서 전체 인체 부피의 약 16%를 차지하고, 외부환경과 직접 접해 있으면서, 인체 안으로 침입하려는 치명적인 많은 유해인자, 예를 들면, 온도, 습도 및 자외선 등으로부터 인체를 보호하는 중요한 보호막 역할을 담당한다. 그러나, 각종 오염물질, 강한 자외선과 같은 외부환경으로 인해 피부 세포들이 손상을 입게 되어, 세포 증식이 제대로 이루어지지 않게 되어 피부에 주름, 탄력 손실 및 각질화, 불규칙한 색소 침착 등이 발생한다.

[0004] 피부 노화는 크게 자연 노화(또는, 내인성 노화)와 외인성 노화로 구분되며, 자연 노화는 유전적인 요소에 영향을 받기 때문에 인위적인 조절이 어려운 반면 외인성 노화는 환경적인 요소에 영향을 받기 때문에 인위적인 조절이 비교적 용이하다. 대표적인 외인성 노화 인자로는 자외선, 활성 산소종(reactive oxygen species) 및 스트레스 등이 알려져 있다. 따라서, 최근 외인성 노화를 개선하기 위한 방법들이 활발히 연구되고 있으며, 특히 노화의 지표라고 할 수 있는 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 등의 발현을 저해시키는 물질을 개발하기 위한 노력이 계속되고 있다.

[0005] 피부 손상에 관해 위에서 언급한 생체 기작과 더불어 피부는 IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α 를 포함하는 수많은 싸이토카인(Cytokines)을 분비하는 것으로 알려져 있다. 가장 치명적인 외부자극 중 UVB 조사는 케라티노사이트(Keratinocytes)가 Tumour necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-10 과 IL-8을 세포 외로 분비하도록 자극한다. UVA 조사는 진피층의 섬유아세포로부터 이러한 싸이토카인들의 생성을 가중시킬 뿐만 아니라 MMP-1 같은 콜라겐 분해효소를 유도하는 것으로 알려져 있다. 따라서, UV자극에 의해 손상되는 피부 노화와 더불어 지속적인 싸이토카인들에 의한 염증반응을 억제하는 물질의 개발이 또한 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국 등록특허 제1181362호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 신규한 시아누르산 유도체 염화합물을 제조하고, 상기 화합물이 피부 항염증 또는 항노화용에 있어서 매우 중요한 인자인 IL-8 및 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현을 감소시킴을 실험적으로 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 일 측면에서 신규한 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 그를 유효 성분으로 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 측면에서, 본 발명은, 신규한 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0010] 일 측면에서, 본 발명은, 신규한 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 일 측면에 있어서, 본 발명의 신규한 시아누르산 유도체 염화합물은 피부 염증 인자인 IL-8의 발현을 감소시키고, 노화 마커인 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현을 감소시켜, 피부 항염증 또는 항노화용을 목적으로 하는 약학 조성물, 화장품 조성물 또는 피부 외용제 등으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 노화된 세포에 자외선(Ultraviolet A)을 조사한 후, 피부 염증 인자인 IL-8의 발현이 감소되는 정도를 나타낸 ELISA 분석 결과이다.

도 2는 노화세포(계대배양 20 이상)에 10일 정도 물질을 처리한 결과, 노화 마커인 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현 감소 정도를 나타낸 ELISA 분석 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 용어 정의

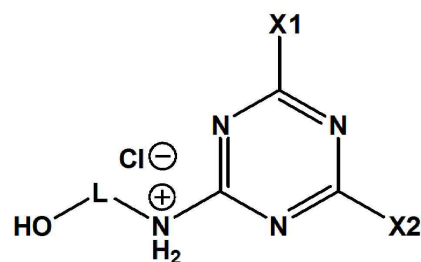
[0014] 본 명세서에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0015] 예시적인 구현예들의 설명

[0016] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0017] 본 발명의 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물이다.

[0018] [화학식 1]



[0020]

[0021] 화학식 1에 있어서,

[0022] L은 탄소수 1 내지 5의 알킬렌기이고,

[0023] X1 및 X2는 서로 같거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠기이다.

[0024] 본 명세서에 있어서, 알킬렌기는 결합 위치를 두 개 가진, 즉 2가의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기일 수 있고, 탄소수는 예컨대, 1 내지 5, 또는 1 내지 3일 수 있고, 구체적으로 메틸렌기, 에틸렌기, 프로필렌기, 등일 수 있으며, 바람직하게는 에틸렌기일 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 "이성질체"는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른

이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 "본래 순수(essentially pure)"란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체와 관련하여 사용된 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체를 예로 들 수 있는 구체적인 화합물이 약 90% 이상, 바람직하게는 약 95% 이상, 보다 바람직하게는 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 99% 이상, 보다 더욱 더 바람직하게는 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능"이란 통상의 의학적 복용량(medicinal dosage)으로 이용할 때 상당한 독성 효과를 피함으로써, 동물, 더 구체적으로는 인간에게 사용할 수 있다는 정부 또는 이에 준하는 규제 기구의 승인을 받을 수 있거나 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는 것을 의미한다.

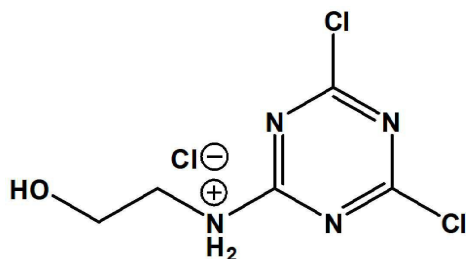
[0028] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일측면에 따른 염을 의미한다. 상기 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로파이온산, 헥사노산, 시클로펜테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산, 2-히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 묶은산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 "수화물(hydrate)"은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

[0030] 본 명세서에서 "용매화물"은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[0031] 일 구현예에서, 상기 화학식 1은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[0032] [화학식 2]



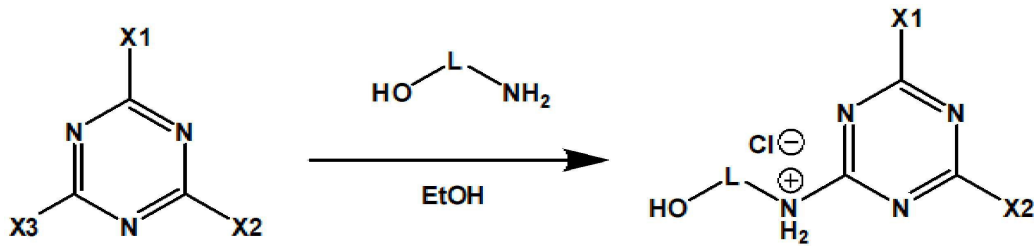
[0033]

[0035] 상기 화학식 2의 시아누르산 유도체 염화합물의 IUPAC명은 4,6-디클로로-N-(2-히드록시에틸)-1,3,5-트리아진-2-아모늄 클로라이드 (4,6-dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-1,3,5-triazin-2-aminium chloride)이다.

[0036] 상기 화학식 2의 화합물은 상온에서 백색의 고체 화합물로서, 이는 암모늄염(salt) 상태로 존재할 수 있다.

[0037] 본 발명의 예시적인 구현예들에서, 본 발명은 시아누르산 유도체 염화합물의 제조방법으로서, 하기 반응식 1로 표시되는 반응 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 시아누르산 유도체 염화합물 제조방법이다.

[0038] [반응식 1]

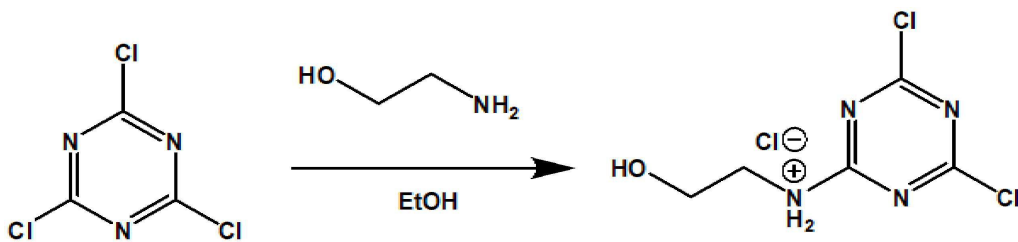


반응식 1에 있어서,

L, X1 및 X2는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X3는 할로젠기이다.

상기 식을 참고하면, 3개의 할로젠기로 치환된 시아누르산 염을 에탄올에 용해 후, 탄소수 1 내지 5의 알코올 아민과 함께 반응시켜, 본 발명의 시아누르산 유도체를 제조할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 반응식 1로 표시되는 반응 단계는, 하기 반응식 2로 표시될 수 있다.

[반응식 2]



상기 식을 참조하면, 시아누르산 염화물(Cyanuric chloride)을 에탄올(ethanol)에 용해 후 에탄올 아민(ethanol amine)을 넣은 다음, 상온(room temperature)에서 12시간 동안 반응시키고, 이소프로필알코올(IPA)로 여과(filter)한 후, 헥산(hexane, C₆H₁₄)으로 워싱(washing)하여, 2-(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일아미노)에탄올 (2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-ylamino)ethanol)을 수득할 수 있다. 구체적으로, 여과액은 이소프로필알코올(IPA)를 넣고 쿨링(cooling) 후 여과(filter)하여 백색 고체 형태 생성물(염화합물)을 수득할 수 있다.

다만, 상기 반응 온도, 용매 등은 예시적인 것으로, 반응이 충분히 이루어질 수 있는 조건이면, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 시아누르산 유도체 염화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 항염증 또는 항노화용 조성물이다.

일 구현예에서, 상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 중량을 기준으로 0.001-5 중량%일 수 있다.

일 구현예에서, 상기 유효성분의 농도가 조성물 전체 중량을 기준으로 0.001-5 중량%일 수 있고, 예컨대, 0.01 중량% 이상, 0.1 중량% 이상, 1 중량% 이상일 수 있으며, 9 중량%이하, 8 중량% 이하, 7 중량% 이하, 6 중량% 이하, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량%, 2 중량% 이하, 또는 1 중량% 이하일 수 있다. 본 명세서의 일 구현예에서, 바람직하게는, 상기 유효 성분의 농도는 0.3 내지 2 중량%일 수 있다.

상기 농도가 0.001 중량% 미만인 경우 피부 항염증 또는 항노화용 효과가 미미할 수 있고, 5 중량% 초과인 경우 세포 독성이 나타날 수 있다.

일 구현예에서, 상기 조성물은 약학 조성물, 화장료 조성물, 피부 외용제, 또는 식품 조성물일 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 1의 시아누르산 유도체 염화합물은 다양한 분야에 적용이 가능하며, 바람직하기로 화장료 조성물의 유효 성분으로 사용할 수 있다. 상기 시아누르산 유도체 염화합물을 유효 성분으로 포함하는 경우, 자외선 조사와 같은 자극에도 염증인자인 IL-8 인자 발현을 억제하여 항염증 효과를 나타내고, 키고, 피부 노화 마커인 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)의 발현을 억제하여 노화를 지연시킬 수 있다.

- [0054] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 조성물은 피부 항염증용 약학 조성물일 수 있으며, 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 약제학적 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 다양한 경구 투여제 또는 비경구 투여제 형태로 제형화할 수 있다.
- [0055] 상기 경구 투여제는 예를 들면, 정제, 환제, 경질 및 연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 분제, 산제, 세립제, 과립제, 펠렛제 등이 있으며, 이들 제형은 유효 성분 이외에 계면 활성제, 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스 및 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제 등의 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다. 상기 정제는 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 상기 비경구 투여 형태로 경피 투여형 제형일 수 있으며, 예를 들어 주사제, 점적제, 연고, 로션, 젤, 크림, 스프레이, 현탁제, 유제, 좌제(坐劑), 패취 등의 제형일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 약학 조성물은 비경구, 직장, 국소, 경피, 피하 등으로 투여될 수 있다.
- [0057] 상기 유효 성분의 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 약물의 1일 투여 용량은 투여하고자 하는 대상의 미만 진행 정도, 발병 시기, 연령, 건강상태, 합병증 등의 다양한 요인에 따라 달라지지만, 성인을 기준으로 할 때 일반적으로는 상기 조성물 1 μ g/kg 내지 100mg/kg일 수 있고, 예컨대 0.1mg/Kg 내지 20mg/Kg, 0.5mg/Kg 내지 20mg/Kg, 또는 1mg/kg 내지 20mg/kg, 바람직하게는 5mg/kg 내지 10mg/kg을 1일 1 내지 3회 분할하여 투여할 수 있으며, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.
- [0058] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 조성물은 화장료 조성물일 수 있으며, 화장료 조성물의 외형은 화장품학 또는 피부과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유한다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로, 예를 들면, 용액, 젤, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이 크로에멀전, 마이크로 캡슐, 미세과립구 또는, 이온형(리포솜) 및 비이온형의 소낭 분산제의 형태로, 또는 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 이들 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 포말(foam)의 형태로 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 사용될 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 화장료 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바가 없으며, 예를 들면, 유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수, 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 아이에센스, 클렌징크림, 클렌징폼, 클렌징워터, 팩, 파우더, 바디로션, 바디크림, 바디오일 및 바디에센스 등의 화장품으로 제형화될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0063] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0064] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코

올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

[0065] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물에는 상기 유효성분 이외에 기능성 첨가물 및 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분이 추가로 포함될 수 있다. 상기 기능성 첨가물로는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스펅고 지질 및 해조 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 성분을 포함할 수 있다.

[0066] 본 발명의 화장료 조성물에는 또한, 상기 기능성 첨가물과 더불어 필요에 따라 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분을 배합해도 된다. 이외에 포함되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.

[0067] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물은 피부 외용제일 수 있으며, 상기 피부 외용제는 피부 외부에서 도포되는 어떠한 것이라도 포함될 수 있는 총칭으로서 다양한 제형의 화장품, 의약품이 여기에 포함될 수 있다.

[0068] 또한, 상기 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물은 식품 조성물일 수 있으며, 상기 식품 조성물은 액상 또는 고체 상태의 제형일 수 있고, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제, 과립제, 음료(드링크제), 다이어트바, 초콜렛, 카라멜 제형 또는 과자류 제형일 수 있으며, 그 제형이 특별히 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 유효 성분 외에도 필요에 따라 부형제, 당류, 향료, 색소, 유지류, 단백질 등을 적의 함유할 수 있다.

[0070] 이하, 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐, 본 발명의 범주 및 범위가 이에 한정되지 않는다.

[0072] **실시예: 4,6-디클로로-N-(2-히드록시에틸)-1,3,5-트리아진-2-아미늄 클로라이드 (4,6-dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-1,3,5-triazin-2-aminium chloride) 의 제조**

[0073] 시아누르산 염화물(Cyanuric chloride) (15g, 81.34mmol)을 에탄올 아민(ethanol amine) (29.37mL, 488.04mmol) 을 넣은 다음, 상온(room temperature)에서 12시간 동안 반응시키고, IPA로 여과(filter) 한 후, 헥사인(Hex) 으로 워싱(washing)하여, 2-(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일아미노)에탄올 (2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-ylamino)ethanol)에 HCl이 결합된 형태인 4,6-디클로로-N-(2-히드록시에틸)-1,3,5-트리아진-2-아미늄 클로라이드 (4,6-dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-1,3,5-triazin-2-aminium chloride)(17.9 g, 90% yield)를 수득하였다. 구체적으로, 여과액은 이소프로필알코올(IPA) 를 넣고 쿨링(cooling) 후 여과(filter) 하여 백색 고체 형태 생성물을 수득하였으며, 이는 반응과정에서 HCl 이 떨어져 나옴, 이것이 질소와 결합된 아미늄염(salt) 상태로 존재하는 것으로 예상된다. 생성물의 NMR 결과는 하기와 같다.

[0074] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.77 (m, 6H), 3.33 (bs, 6H), 3.53 (m, 6H)

[0075] ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{HCl}]^+$ 244.3 (calcd 243.97).

[0076] (2-(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일아미노)에탄올 (2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-ylamino)ethanol)
Molecular Weight: 207.99, HCl salt Molecular Weight: 243.97)

[0078] **시험예 : IL-8 인자 및 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase)에 관한 분석**

[0080] **섬유아세포의 배양 및 자외선 조사**

[0081] 섬유아세포 (normal human fibroblast) (Lonza, Switzerland)를 10% FBS-DMEM 배양 배지로 60 mm 배양접시 (CO₂ 배양기에서 배양)에서 키운 후, 10 J/cm² Ultraviolet A를 조사한 후, 세럼(Serum)이 없는 배양 배지에서 24시간 동안 키운 후, 배양 배지와 처리된 세포를 각각 수거하였다.

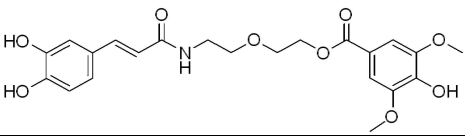
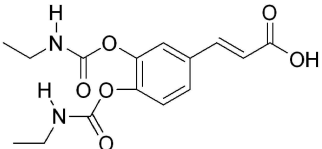
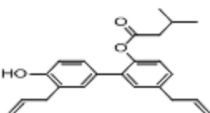
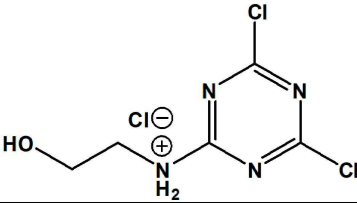
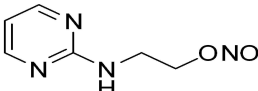
[0083] ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 분석법 (Kit Protocol에 따름)

[0084] 각 IL-8 (4 ug/ml), (procollagen) (4 ug/ml)의 캡처 항바디(Capture antibody)를 PBS (Phosphate buffered saline) 배지에 희석하여 96 well plate에 처리한 후, 실온에서 약 12시간 동안 반응하였다. 이후 각 well로부터 흡인(aspiration)을 한 후, 세척 버퍼(Wash buffer) (400 u1)로 세 번 씻어준 후, 시약 희석제(reagent diluent) (1% Bovine Serum Albumin, PBS, 300 u1)에 각 스탠다스(standard)와 수거한 배양 배지 샘플 (100 u1)을 각각 처리하여 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 이후 각 well로부터 흡인(aspiration)을 한 후, 세척 버퍼(Wash buffer) (400 u1)로 세 번 씻어준 후, 각각의 디텍션 안티바디(detection antibody) (100 u1)를 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 이후 각 well로부터 흡인(aspiration)을 한 후, 세척 버퍼(Wash buffer) (400 u1)로 세 번 씻어준 후, Streptavidin-HRP (100 u1)를 첨가한 후, 실온에서 20분 동안 반응시키는 동안, 빛을 차단하였다. 이후 각 well로부터 흡인(aspiration)을 한 후, 세척 버퍼(Wash buffer) (400 u1)로 세 번 씻어준 후, 기질이 들어있는 기질 용액(Substrate solution)을 첨가하여 20분 동안 실온에서 반응시켰다. 최종적으로 정지액(stop solution) (50 u1)를 첨가하여 더 이상의 반응을 멈춘 후, 마이크로플레이트 리더(microplate reader)로 측정하였다(450 nm ~ 570 nm).

[0085] 위 ELISA 분석법에 따라 IL-8에 관해서 ELISA 분석을 진행한 결과(UVA) 조사군 대비 각 물질을 10 μM씩 처리시의 IL-8의 발현 변화 결과를 도 1에 나타내었고, 각 물질은 하기 표 1과 같다.

표 1

[0086]

Sa mp le No	Structure	MW	IUPAC name
HB U- 28		447.44	(E)-2-(2-(3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylamido)ethoxy)ethyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate (Caffeic acid derivatives)
HB U- 17 4		322.31	(E)-3-(3,4-bis((ethylcarbamoyl)oxy)phenyl)acrylic acid (Caffeic acid derivatives)
HB U- 26 5		350.45	3',5-diallyl-4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl 3-methylbutanoate (Honokiol derivatives)
HB U- 33 9		244.3	2-(4,6-Dichloro-1,3,5-triazin-2-ylamino)-ethanol
HB U- 45 8		168.15	2-(pyrimidin-2-ylamino)ethyl nitrite(Nitrate derivatives)

[0087] 도 1을 참조하면, 자외선 (UVA) 처리한 경우에도 본 발명의 화합물(도면 상에서 #339로 표시)을 10 μM 의 농도로 함께 처리한 경우, 자외선을 조사하지 않은 음성 대조군 (control)보다 IL-8의 발현이 저해되는 것으로 나타났다.

[0088] 구체적으로, 자외선 처리한 대조군 (UVA)와 비교하여, #28은 1% 감소된 수치, #174는 4% 감소된 수치, #265는 8% 증가된 수치, #458는 4% 감소된 수치를 나타내었으며, 본 발명의 화합물(#339)을 처리한 경우 30% 감소된 수치를 나타내었다.

[0089] 또한, 함께 자외선 (UVA) 처리를 한 양성 대조군(도면 상에서 UVA+PC로 표시, 쿠어세틴(Qurecet in))과 비교하여

서도 염증 인자를 감소시키는 효과를 보였는 바, 본 발명에 따른 시아누르산 유도체 염화합물이 자외선 조사에 의해서 증가하는 염증 인자인 IL-8를 감소하는 효과를 가짐으로써 항염증 효과를 나타낸다는 사실을 확인할 수 있었다.

[0091] 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 노화 마커 염색 분석법

[0092] (Kit Protocol에 따름)

[0093] 노화된 섬유아세포 (계대 배양 최소 25 이상) (60 mm 배양접시)에 약 50%의 비율로 배양을 한 후, 10일 동안 상기 표 1의 각각의 물질을 10 μ M 씩 처리한 후 다음과 같이 실험을 진행하였다.

[0094] 1X PBS (Phosphate buffered saline)로 3번 세척을 한 후, 1X 고정 용액 (Fixation Buffer)를 1.5 ml 처리한 후, 최소 10분 이상 기다린 후, 다시 한번 1X PBS (Phosphate buffered saline)로 3번 세척을 하였다. 이후 kit protocol에 따라서 준비된 염색약 (10 ml 기준 - Reagent B (125 μ l), Reagent C (125 μ l), X-gal 용액 (0.25 ml), 8.5 ml의 증류수)을 1ml을 고정된 노화 세포에 처리를 하여 최소 2시간 이상 유지하였다.

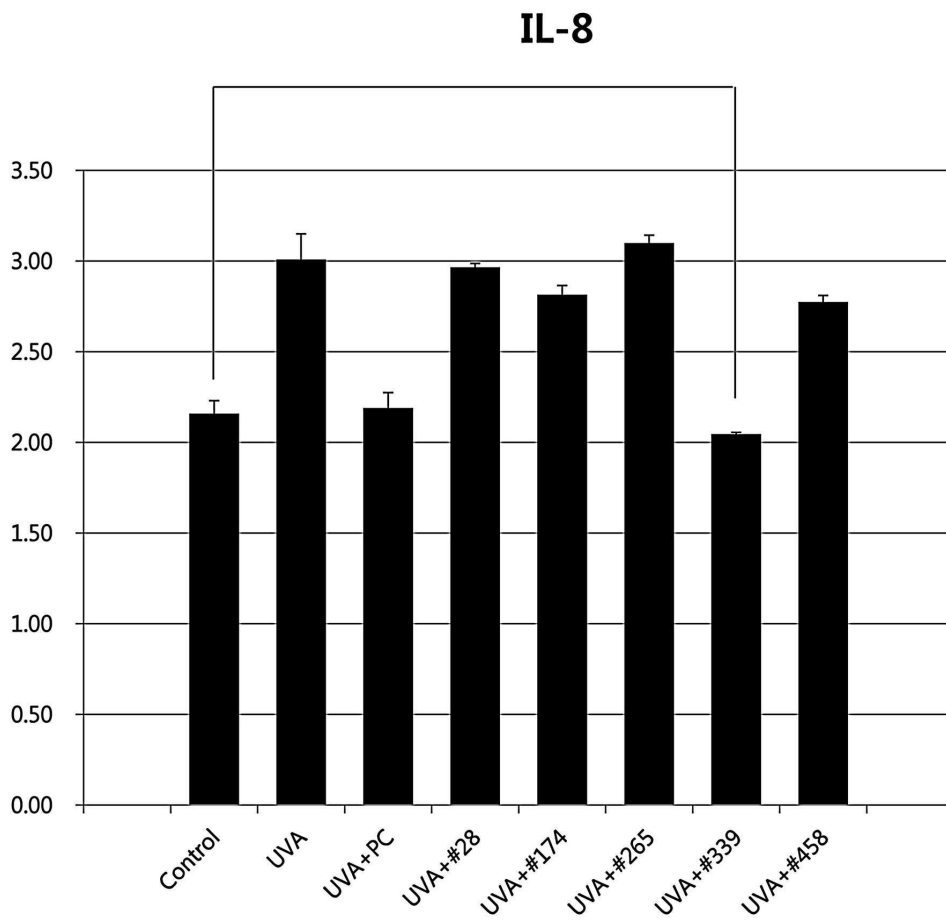
[0095] 이후 광학 현미경으로 각 물질이 처리된 세포군에서 베타 갈락토시다아제(beta galactosidase) (노화된 세포는 푸른색으로 보임)의 발현양의 감소여부를 판단하였다.

[0096] 위 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 의 염색 정도에 관한 분석한 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2를 참조하면, 노화세포(계대배양 20 이상)에 10일 정도 물질을 처리함에도 불구하고, 본 발명의 화합물(#339로 표시)을 함께 처리한 경우, 현저하게 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 의 발현이 저해된 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 음성대조군 (control) 대비 #28, #174, #265, #458는 거의 차이가 없는 반면, 본 발명의 화합물(#339)을 처리한 경우, 노화된 세포의 양이 70% 이상 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0097] 또한, 양성 대조군(쿠어세틴(Qurecetin))과 비교하여서도 현저하게 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase) 발현 정도가 감소된 것을 확인하였는 바, 본 발명에 따른 시아누르산 유도체 염화합물의 노화 지연 또는 항노화 효과를 예상할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

