



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0005339
(43) 공개일자 2011년01월18일

(51) Int. Cl.

C07D 239/72 (2006.01) C07D 239/93 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0062806

(22) 출원일자 2009년07월10일

심사청구일자 2009년07월10일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교

충북대학교 산학협력단

충청북도 청주시 흥덕구 개신동 12

(72) 발명자

정상현

대전 유성구 신성동 대림두레아파트 102-804

김영수

충북 청주시 흥덕구 사창동 대원칸타빌아파트 105-101

(74) 대리인

김원준

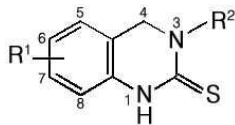
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 신규 다이하이드로 퀴나졸린-2-싸이온 유도체 및 이를 함유한 미백용 조성물

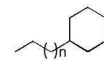
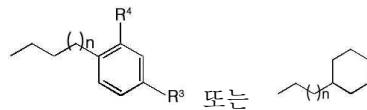
(57) 요약

본 발명은 멜라닌 색소 생성 저해 효과가 있는 하기 화학식 1로 표기되는 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체에 관한 것이다.

[화학식 1]



이때, $-R^1$ 은 $-CH_3$ 또는 $-Cl$, $R^2 = -(CH_2)_nCH(CH_3)_2$,



또는 $R^3 = H, Cl$ 또는 $Cl-C3$ 의 저

급 알킬, $R^4 = H$ 또는 Cl 이며, $n = 0 \sim 2$ 인 정수이다.

본 발명의 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온(1) 유도체들을 유효성분으로 함유하는 조성물은 멜라닌 색소의 생성을 효과적으로 억제하여 피부에 과도한 멜라닌 색소의 침착을 방지하거나 또는 이미 침착된 멜라닌 색소의 색을 없게 하여 기미, 주근깨 등의 과색소 침착 피부질환을 개선하며 효율적인 미백제로 사용할 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R01-2007-000-20099-0

부처명 과학재단

연구관리전문기관

연구사업명 특정기초연구사업

연구과제명 미백타겟 신호전이 및 신규 후보물질 도출

기여율

주관기관 충북대학교

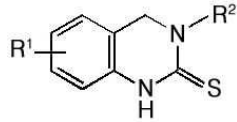
연구기간 2007. 09. 01 ~ 2010. 08. 31

특허청구의 범위

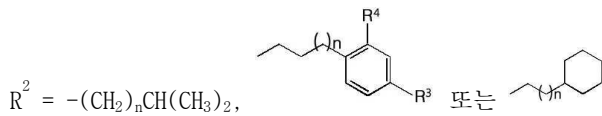
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체.

[화학식 1]



이때, $-R^1$ 은 $-CH_3$ 또는 $-Cl$,



$R^3 = H, Cl$ 또는 $C1\sim C3$ 의 저급 알킬,

$R^4 = H$ 또는 Cl 이며,

$n = 0\sim 2$ 인 정수.

청구항 2

제 1 항에 의한 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 과색소침착 피부질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제 1 항에 의한 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 미백용 화장품 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 미백활성이 우수한 신물질 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체, 이의 제조 방법 및 이 물질을 유효성분으로 하는 과색소 침착과 관련된 피부질환 예방·치료용 조성물과 미백용 화장품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사람의 피부색은 멜라닌, 카로틴, 헤모글로빈의 양에 따라 결정되며, 그 중 멜라닌이 가장 결정적인 요소로 작용한다. 멜라닌 색소는 검은 색소와 단백질의 복합체 형태를 갖는 폐놀계 고분자 물질로서 자외선 차단 역할을 하여, 멜라닌 색소가 부족한 사람은 햇빛에 매우 민감하여 화상을 입기 쉬우며 어린 나이에 피부암의 발생 확률이 높다. 한편, 단파장의 자외선 및 발암물질은 피부에서 유해한 자유 라디칼을 형성하는데 멜라닌은 이러한 자유 라디칼 등을 제거하여 단백질을 유전자들을 보호해 주는 유용한 역할을 한다.

[0003] 멜라닌은 색소 세포 내에 존재하는 티로시나아제의 작용에 의해 티로신으로부터 복잡한 과정을 거쳐 생성된다. 이 때 생성된 멜라닌은 피부 세포에 전달되고 표피 박리와 함께 멜라닌이 상실되어 소멸되는 순환 작용을 보인다. 이러한 멜라닌 생성 과정은 자연적으로 일어나는 현상으로서, 정상 상태의 피부에서는 멜라닌의 과다 생성

이 일어나지 않는다. 그러나 피부가 외부의 자극, 예를 들면 자외선, 환경오염 또는 스트레스 등에 반응하면 멜라닌이 과다 생성되어 피부 밖으로 배출되지 못하고 각질형성세포(keratinocyte)로 전달되어 피부 표피층에 축적되어 기미, 주근깨 및 노인성 흑자 등 심각한 미용상의 문제를 일으킬 뿐만 아니라, 피부노화를 촉진하며 피부암을 유발하기도 한다.

[0004] 희고 고운 피부를 갖고자 하는 것은 모든 사람의 한결같은 소망이다. 멜라닌 색소의 생성을 억제할 수 있다면, 미백효과에 의해 하얀 피부를 얻을 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 피부에 과도한 멜라닌 색소의 침착을 방지하거나 또는 이미 침착된 멜라닌 색소의 색을 얹게하는 것에 의해 기미, 주근깨, 흑자과 같은 색소 침착으로 인한 병변을 치료하는 것이 가능하다. 이러한 대표적인 미백제로서 코직산(Kojic acid), 비타민 C, 하이드로퀴논, 알부틴 등이 알려져 있다. 그러나, 코직산은 in vitro 상의 티로시나아제의 저해 능력에 비해 in vivo 상의 멜라닌 생성 억제효과가 미비할 뿐 아니라 제형의 안정성에 문제가 있으며 최근에는 장기 사용시 간암을 유발할 수 있다고 보고된 바 있다. 비타민 C는 매우 불안정하여 제형 내에서 상 안정성이 낮아 시간이 경과하면서 그 유효성분의 활성도가 떨어지는 문제점이 있다. 최근에는 캡슐 또는 리포솜으로 비타민 C의 제형을 안정화시키기 위한 다양한 방법이 제안되고 있으나 아직 뚜렷한 안정화 방법이 제시되지 못하고 있다. 하이드로퀴논은 미백효과가 우수하나 발암성 물질로 규정되어 그 사용이 제한적이다. 알부틴은 하이드로퀴논에 당이 붙어있는 화합물로서 화장품 등에 적용 시 피부 효소에 의해 당이 분리되면 발암물질인 하이드로퀴논이 형성되어 세포 독성을 유발한다는 문제가 있다. 미백제의 부작용 등이 발표됨에 따라 최근에는 감초, 닥나무 등 생약과 천연물을 이용한 기능성 미백제와 관련하여 다양한 연구 개발이 이루어지고 있으나 대부분의 식물 추출물은 고농도에서만 미백 효능을 나타내고 저농도에서는 거의 효과가 없는 것으로 알려져 있으며 아직까지 그 독성에 대한 검증이 충분하지 못하다. 따라서 소량으로도 효능이 우수하고 부작용이 적은 안전한 대체 미백제의 개발이 시급한 실정이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0005] 본 발명은 종래 알려져 있는 멜라닌 생성 저해제들이 갖고 있는 문제점을 극복하고 보다 안전하면서도 우수한 미백효과를 나타내는 신규 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

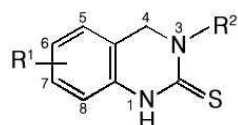
[0006] 또한 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 과색소 침착과 관련된 피부질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0008] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 멜라닌 색소 생성 저해 효과가 있는 하기 화학식 1로 표기되는 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체에 관한 것이다.

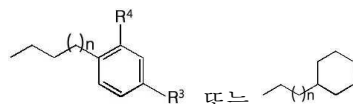
[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 이때, -R¹은 -CH₃ 또는 -Cl,

[0012] R² = -(CH₂)ₙCH(CH₃)₂,



[0013] $R^3 = H$, Cl 또는 C1~C3의 저급 알킬,

[0014] $R^4 = H$ 또는 Cl이며

[0015] $n = 0 \sim 2$ 인 정수이다.

[0016] 이하에서 각 치환체를 별도로 정의하지 않더라도 각 치환체의 정의는 상기와 동일하다.

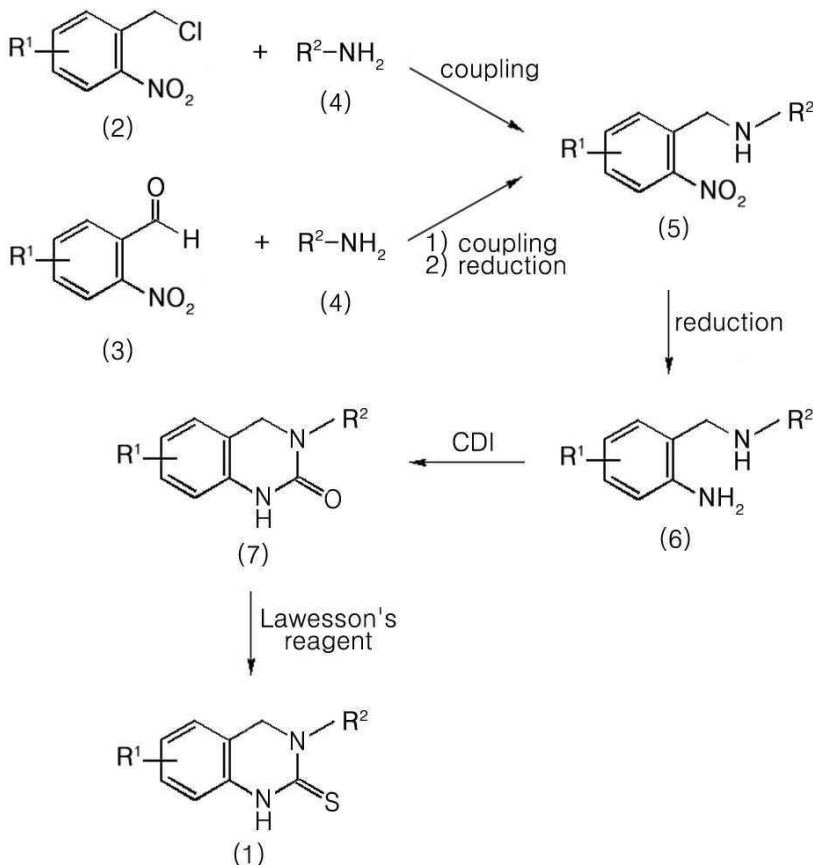
[0017] 본 발명자들은 종래 알려져 있는 멜라닌 생성 저해제들이 갖고 있는 문제점을 극복하고 보다 미백효과가 강한 물질을 찾기 위하여 다원화된 활성 분석법을 도입하여 스크리닝을 수행한 결과, 신물질 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체들을 유효성분으로 함유한 화장품 조성물이 우수한 미백효과를 나타낸다는 것을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0018] 실시예의 표 1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 의한 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체들은 세포 독성이 없이 cAMP/단백кина제 A를 통한 멜라닌 생성을 효과적으로 억제하였으며 미백제로 사용되고 있는 코직산, 알부틴과 비교하여 수십 배 강한 멜라닌 생성 억제능을 나타내었다.

[0019] 본 발명의 화합물은 아민화합물(4)과 2-니트로벤질 클로라이드 유도체(2) 또는 2-니트로벤즈알데히드 유도체(3)를 출발 물질로 하여 4단계 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0020] 먼저, 출발물질인 아민화합물(4)을 2-니트로벤질 클로라이드 유도체(2) 또는 2-니트로벤즈알데히드 유도체(3)와 커플링하여 중간체 2-니트로벤질 아민 유도체(5)를 얻는다. 중간체 (5)의 니트로기를 아미노기로 환원시켜 2-아미노벤질 아민 유도체(6)로 전환시킨 후 이를 N,N'-carbonyl diimidazole(CDI)과 반응시켜 다이하이드로퀴나졸린-2-온 유도체(7)를 제조한다. 이후 중간체 (7)을 라외슨 시약으로 처리하여 목적화합물 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체(1)를 제조하였다.

반응식 1



[0021]

[0022] 본 발명은 또한 상기 신규 유도체를 유효성분으로 함유하는 과색소침착 피부질환 예방-치료용 조성물 및 미백용

화장료 조성물에 관한 것이다.

[0023] 본 발명에 의한 상기 화합물이 과색소침착 피부질환 예방-치료용으로 활용될 경우에는 환자의 증상과 상태에 따라 전문가에 의해 적절한 함량과 제형으로 처방될 수 있을 것이다. 상기 화합물들은 필요에 따라서는 정제나 과립과 같은 경구용 제제 또는 건강식품 첨가제로 사용할 수도 있을 것이나, 연고나 패치 등의 형태로 과색소 침착이 심하거나 우려되는 부위에 집중적으로 사용하는 것이 보다 바람직하다.

[0024] 또한 본 발명에 의한 상기 화합물을 각종 화장수(수렴화장수, 유연화장수, 다층상화장수 등), 각종 크림 및 유액(밀크로션), 팩 등 다양한 유형의 화장품에 첨가하여 기미, 주근깨 등의 과색소 침착을 예방 및 치료하거나, 피부 미백용으로 활용할 수 있다. 이 경우, 화장품의 성분으로 통상 이용되는 방부제, 착색제, 향료, 미백제, 보습제, 산화방지제, 자외선 차단제, 계면 활성제, 증점제, 알콜류, 보존제, 젤화제, 향, 충전제, 물, 알코올 등의 성분을 필요에 따라 적당량 첨가할 수 있다. 이들을 어느 정도 첨가할 것인가는 화장품의 유형 및 용도에 따라 당업자가 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[0025] 이때 본 발명에 의한 상기 화합물의 첨가량 역시 당업자가 용이하게 결정할 수 있을 것이지만, 전체 조성물에 대해 0.001~2중량% 정도 사용하는 것이 바람직하다.

효 과

[0026] 이상과 같이 본 발명은 신물질 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 (1) 유도체들과 이의 용도에 관한 것으로, 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 (1) 유도체들을 유효성분으로 함유하는 조성물은 종래의 미백제에 비해 멜라닌 색소의 생성을 효과적으로 억제하여 피부에 과도한 멜라닌 색소의 침착을 방지하거나 또는 이미 침착된 멜라닌 색소의 색을 엷게 하여 기미, 주근깨 등의 과색소 침착 피부질환을 개선하며 효율적인 미백제로 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0027] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 그러나, 하기 실시예의 제조예, 실험예 및 제형예는 예시적인 목적일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

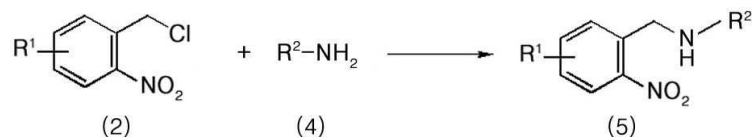
[0028] 실시예

[0029] 제조예

[0030] 단계 1 : 2-니트로벤질 아민 유도체(5)의 합성

[0031] 하기 일반화된 두가지 방법 중 하나의 방법에 의해 2-니트로벤질 아민 유도체를 제조하였다.

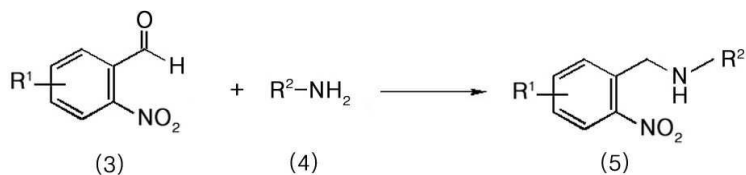
[0032] (1) 방법 1 : 아민화합물(4)과 2-니트로벤질 클로라이드 유도체(2)의 커플링



[0033]

[0034] 2-니트로벤질 클로라이드 유도체(2, 3.07 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 20mL에 녹인 후, 해당 아민 유도체(4, 1.54 mmol)와 트리에틸아민(2 당량)을 첨가하여 24시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 상온으로 냉각한 후 메틸렌 클로라이드 100mL로 반응물을 희석하고 이를 소금물 50mL와 물 100mL로 순차적으로 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 탈수한 다음 감압 농축하였다. 농축 잔사를 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[0035] (2) 방법 2 : 아민화합물(4)과 2-니트로-벤즈알데히드 유도체(3)의 커플링

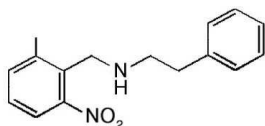


[0036]

[0037] 2-니트로벤즈알데히드 유도체(3, 1 mmol)와 트리에틸아민(2 mmol)을 에탄올 50mL에 넣고 아민 유도체(4, 1mmol)를 가하여 상온에서 두시간 교반하였다. 교반이 완료되면 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 소듐 보로하이드라이드(2 mmol)를 10분에 걸쳐 나누어 투입한 후 2시간 환류하고 다시 상온으로 냉각하여 2시간 동안 추가로 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축하고 물과 에틸 아세테이트 50mL 씩을 넣고 추출하여 유층을 분리하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수망초로 건조시킨 후 농축하였다. 농축 잔사는 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[0038] 제조된 각 화합물의 성상 및 분석 데이터는 다음과 같다.

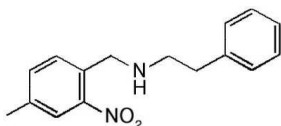
[0039] N-(6-methyl-2-nitrobenzyl)-2-phenylethanamine (5a)



[0040]

[0041] 진갈색 시럽: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

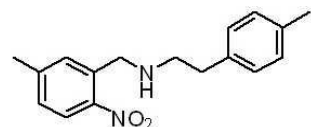
[0042] N-(4-methyl-2-nitrobenzyl)-2-phenylethanamine (5b)



[0043]

[0044] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.75 (s, 1H), 7.44-7.19 (m, 7H), 7.31-7.18 (m, 6H), 4.00 (s, 2H), 2.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

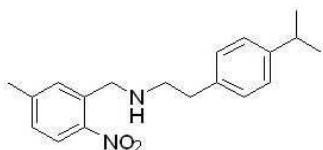
[0045] N-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-2-p-tolyethanamine (5c)



[0046]

[0047] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.77 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.02 (s, 2H), 7.09 (s, 4H), 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

[0048] 2-(4-isopropylphenyl)-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) ethanamine (5d)

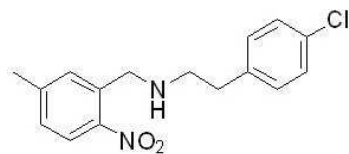


[0049]

[0050] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23 (d, 6H, J = 4.0 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.86 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.84

-2.89 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.99- 7.17 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

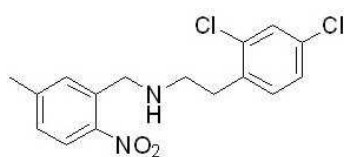
[0051] 2-(4-chlorophenyl)-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) ethanamine (5e)



[0052]

[0053] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.43 (s, 3H), 2.80 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.91 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.02 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10-7.32 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

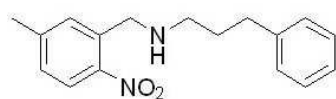
[0054] 2-(2,4-dichlorophenyl)-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl)ethanamine (5f)



[0055]

[0056] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.41 (s, 3H), 2.86-2.63 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 7.09-7.21 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

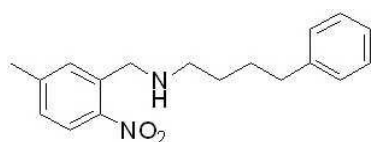
[0057] N-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-3-phenylpropan-1-amine (5g)



[0058]

[0059] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.81-1.87 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.67-2.75 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.09-7.29 (m, 6H), 7.36 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

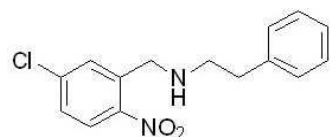
[0060] N-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-4-phenylbutan-1-amine (5h)



[0061]

[0062] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.52-1.70 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.57-2.67 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 7.16 (d, 4H, J = 6.8 Hz), 7.26 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.37(s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

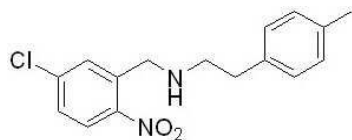
[0063] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-2-phenylethanamine (5i)



[0064]

[0065] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.81-2.94 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 7.91 (d, 1H).

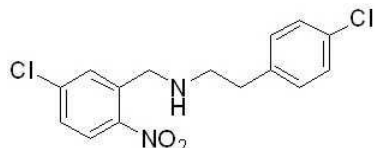
[0066] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-2-p-tolyethanamine (5j)



[0067]

[0068] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.32 (s, 3H), 2.77 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.94 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.05 (s, 2H), 7.08-7.10 (t, 4H), 7.33 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

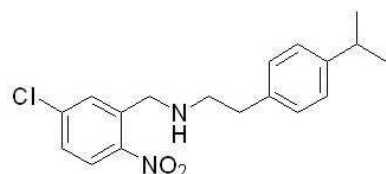
[0069] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-2-(4-chlorophenyl) ethanamine (5k)



[0070]

[0071] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.88 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.05 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz).

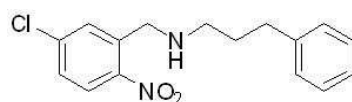
[0072] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-2-(4-isopropylphenyl) ethanamine (5l)



[0073]

[0074] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.81 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.91 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.03 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz).

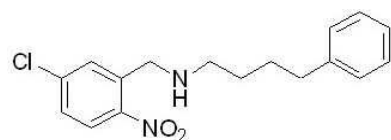
[0075] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-3-phenylpropan-1-amine (5m)



[0076]

[0077] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.81-1.88 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 7.16-7.42 (m, 6H), 7.67 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

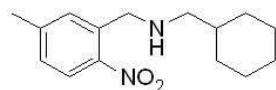
[0078] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-4-phenylbutan-1-amine (5n)



[0079]

[0080] 노란색 오일: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.51-1.71 (m, 4H), 2.61 (q, 4H, $J = 7.6$ Hz), 4.02 (s, 2H), 7.16-7.48 (m, 6H), 7.68 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

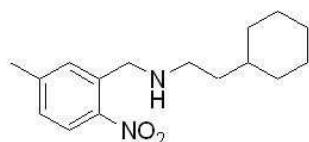
[0081] cyclohexyl-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl)methanamine (5o)



[0082]

[0083] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.88-1.77 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

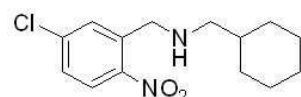
[0084] 2-cyclohexyl-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) ethanamine (5p)



[0085]

[0086] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.5-1.99 (m, 11H), 2.13 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.00 (s, 2H), 5.46 (bs, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

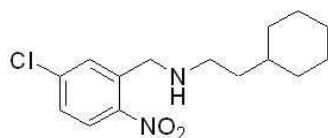
[0087] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl) (cyclohexyl)methanamine (5q)



[0088]

[0089] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.88-1.77 (m, 11H), 2.45 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 4.00 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

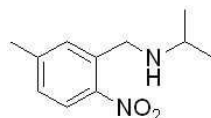
[0090] N-(5-chloro-2-nitrobenzyl)-2-cyclohexylethanamine (5r)



[0091]

[0092] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.54-1.90 (m, 11H), 2.14 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.05 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.8 Hz).

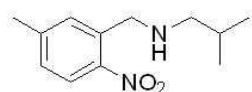
[0093] N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) propan-2-amine (5s)



[0094]

[0095] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.11 (d, 4H, J = 6.4 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

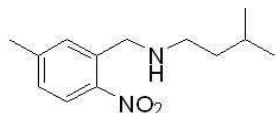
[0096] 2-methyl-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) propan-1-amine (5t)



[0097]

[0098] 노란색 오일; ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.91 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.75 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.9 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

[0099] 3-methyl-N-(5-methyl-2-nitrobenzyl) butan-1-amine (5u)



[0100]

[0101] 노란색 오일: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.82 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.40 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.0 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

[0102] 단계 2 : 2-아미노벤질 아민 유도체(6)의 합성

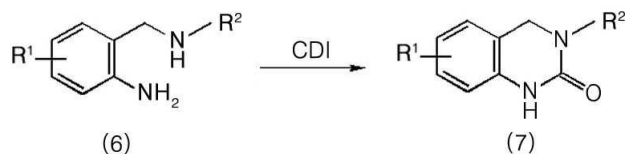


[0103]

[0104] 중간체 5의 제조를 위한 일반화된 방법은 하기와 같다.

[0105] 단계 1에서 얻은 2-니트로벤질 아민 유도체(4.07 mmol)를 메탄올 50 mL 에 녹여 Pd/C(10% activated, 110 mg) 과 함께 현탁액을 만든 후, H_2 를 30 psi (hydrogenation apparatus, Parr co. Ltd. Illinois)로 주입하면서 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면, Pd/C은 celite를 사용하여 제거하고 그 여액은 감압 건조한 후, 더 이상의 정제 과정 없이 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[0106] 단계 3 : 중간체 다이하이드로퀴나졸린-2-온(7) 유도체의 합성.



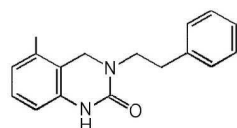
[0107]

[0108] 하기 방법에 의해 일반식 7의 중간체를 제조하였다.

[0109] 단계 2에서 얻은 2-아미노벤질 아민 조생성물(6)을 무수 테트라하이드로퓨란 (THF, 50 mL)에 녹인 후, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI, 1.58 g)과 1,8-diazabicyclo[5, 4, 0]undec-7-ene(DBU, 730 μL)을 첨가하여 12 시간 동안 환류교반하였다. 반응이 완결되면, 감압 하에서 유기 용매를 제거하고 잔사를 CH_2Cl_2 100 mL로 희석하였다. 희석된 반응액을 포화 NaHCO_3 50 mL, brine 50 mL, 그리고 증류수 100 mL로 차례로 세척한 다음, 무수망초로 탈수하고 감압 농축하였다. 농축 잔사를 순상 silica gel 칼럼에서 n-Hx:EtOAc = 3:1 $\rightarrow$ 1:1 의 혼합용액을 사용하여 정제하였다.

[0110] 구체적인 각 화합물 7a~7u의 성상 및 분석 데이터는 하기와 같다.

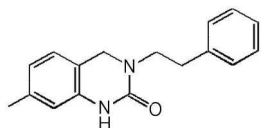
[0111] 3-phenethyl-5-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7a)



[0112]

[0113] 상아색 고체: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.29-7.24 (m, 5H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (br, s, NH, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

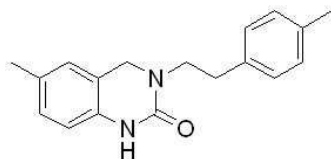
[0114] 3-phenethyl-7-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7b)



[0115]

[0116] 상아색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.31-7.22 (m, 5H), 7.00 (br, s, NH, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

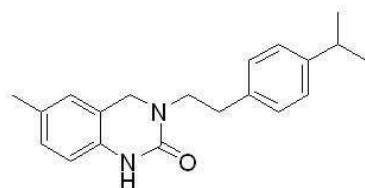
[0117] 6-methyl-3-(4-methylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7c)



[0118]

[0119] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.63 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.31 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (bs, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (s, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (m, 4H).

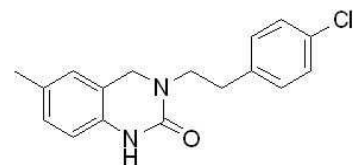
[0120] 3-(4-isopropylphenethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7d)



[0121]

[0122] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (d, 6H, isopropyl, $J = 6.8$ Hz), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.88 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ and CH_2Ar), 3.61 (t, 2H, NCH_2 , $J = 6.0$ Hz), 4.30 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$), 6.56 (d, 1H, Ar-H , $J = 8.0$ Hz), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.96 (d, 1H, Ar-H , $J = 8.4$ Hz), 7.26 (m, 4H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, NH).

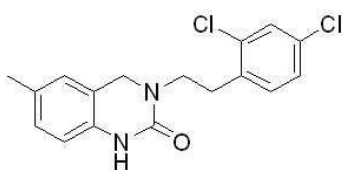
[0123] 3-(4-chlorophenethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7e)



[0124]

[0125] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.23 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.43 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.44 (bs, 1H).

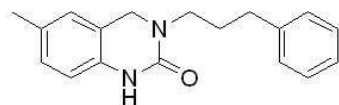
[0126] 3-(2,4-dichlorophenethyl)-6-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7f)



[0127]

[0128] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.43 (s, 1H), 3.14 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.99 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

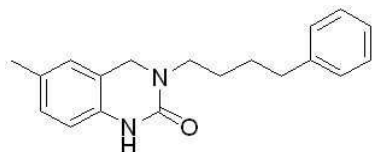
[0129] **6-methyl-3-(3-phenylpropyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7g)**



[0130]

[0131] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.91-1.99 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.48 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.37 (s, 2H), 6.53 (s, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (bs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.16-7.29 (m, 5H).

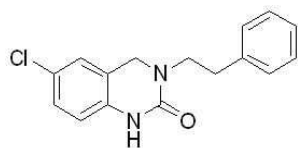
[0132] **6-methyl-3-(4-phenylbutyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7h)**



[0133]

[0134] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65-1.71 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.36 (s, 2H), 6.52 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.65 (bs, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.28 (m, 5H).

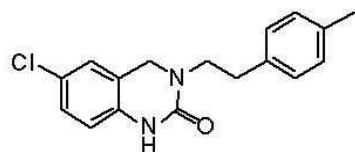
[0135] **6-chloro-3-phenethyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7i)**



[0136]

[0137] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.95 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.35 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.91-7.30 (m, 6H).

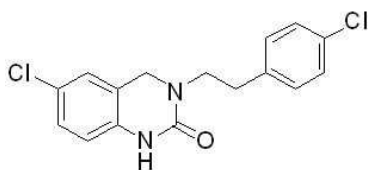
[0138] **6-chloro-3-(4-methylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7j)**



[0139]

[0140] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.63 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.35 (s, 2H), 6.54 (bs, 1H), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz).

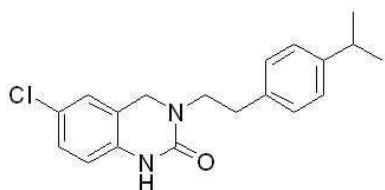
[0141] **6-chloro-3-(4-chlorophenethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7k)**



[0142]

[0143] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.83 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.84 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (s, 2H), 6.63 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.74 (s, 1H), 6.89–7.27 (m, 5H), 7.29 (s, 1H).

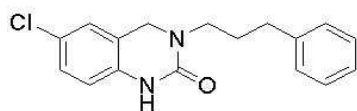
[0144] **6-chloro-3-(4-isopropylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7l)**



[0145]

[0146] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 2.92 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.35 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.69–7.20 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

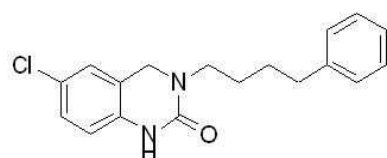
[0147] **6-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7m)**



[0148]

[0149] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.93–2.01 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, 6.0 Hz), 3.47 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.42 (s, 2H), 6.54 (bs, 1H), 6.63 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.08–7.30 (m, 5H).

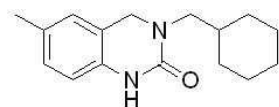
[0150] **6-chloro-3-(4-phenylbutyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7n)**



[0151]

[0152] 노란색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.66 (t, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.51–2.68 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.63 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.78 (s, 1H), 6.90 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.13–7.18 (m, 5H), 7.28 (bs, 1H).

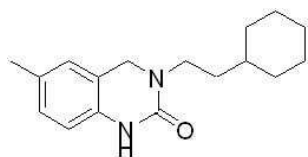
[0153] **3-(cyclohexylmethyl)-6-methyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7o)**



[0154]

[0155] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96–1.72 (m, 11H), 2.27 (s, 3H), 3.20 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.38 (s, 2H), 6.54 (s, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.72 (bs, 1H, NH), 6.84 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz).

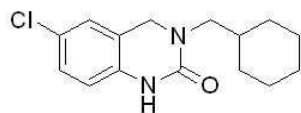
[0156] **3-(2-cyclohexylethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7p)**



[0157]

[0158] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92–1.77 (m, 13H), 2.27 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.65 (bs, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.9 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

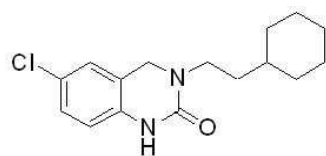
[0159] 6-chloro-3-(cyclohexylmethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7q)



[0160]

[0161] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-1.73 (m, 11H), 3.28 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.47 (s, 2H), 6.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.78 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

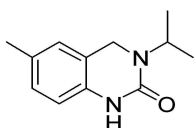
[0162] 6-chloro-3-(2-cyclohexylethyl)-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7r)



[0163]

[0164] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90-1.93 (m, 13H), 3.45 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.29 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

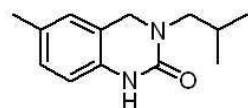
[0165] 3-isopropyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7s)



[0166]

[0167] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 6.55(d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz).

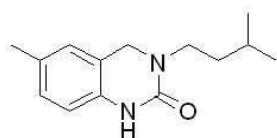
[0168] 3-isobutyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7t)



[0169]

[0170] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 2.04 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.23 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.37 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.80 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

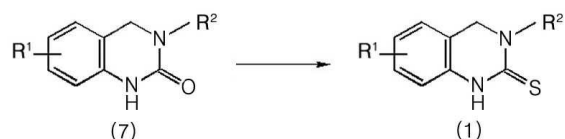
[0171] 3-isopentyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (7u)



[0172]

[0173] 무색 고체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.49 (q, 2H, $J = 2.8$ Hz), 1.57-1.66 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.44 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.39 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.74 (bs, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

[0174] 단계 4 : 목적화합물 다이하이드로퀴나졸린-2-싸이온 유도체(1)의 합성



[0175]

[0176] 단계 3에서 얻은 다이하이드로퀴나졸린-2-온 유도체 (7) (1.13 mmol)을 무수 톨루엔 20 mL에 녹인 후, Lawesson's reagent 456 mg 과 함께 12 시간 환류교반하였다. 반응이 완결되면, 유기용매를 감압하에서 제거하고 100mL의 EtOAc로 희석하였다. 이 희석액을 포화 NaHCO₃ 50 mL, brine 50 mL, 그리고 증류수 100 mL로 차례로 세척한 다음, 이를 다시 무수망초로 탈수하고 감압 농축하였다. 농축 잔사를 순상 silica gel 칼럼에서 n-Hx:EtOAc = 10:1 →5:1의 혼합용액으로 분리하여 정제하였다.

[0177] 구체적인 각 화합물 1a~1u의 성상 및 분석 데이터는 하기와 같다.

[0178] **5-methyl-3-phenethyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione(1a)**

[0179] 연노랑 고체: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.87 (br, s, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).

[0180] **7-methyl-3-phenethyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione(1b)**

[0181] Yellow solid: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.99 (br, s, NH, 1H), 7.30-7.23 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

[0182] **6-methyl-3-(4-methylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1c)**

[0183] 노란색 고체: R_f: 0.44 (20% ethyl acetate(EA) in hexane); mp: 138.5-139.5°C; FT-IR/cm⁻¹: 3198, 2925, 2855, 1711, 1533, 1451, 1293, 806; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.05 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.36 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.83 (bs, 1H).

[0184] **3-(4-isopropylphenethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1d)**

[0185] 노란색 고체: R_f:0.57 (20% EA in hexane); mp:156.2-157.2°C; FT-IR/cm⁻¹: 2926, 2855, 1493, 1260, 1070, 803; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22 (d, 6H, J = 7.2 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.03 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.90 (s, 1H).

[0186] **3-(4-chlorophenethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1e)**

[0187] 노란색 고체: R_f: 0.47 (20% EA in hexane); mp:159-161°C; FT-IR/cm⁻¹: 3193, 2924, 2855, 1708, 1508, 1261, 811; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.23 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J = 6.0Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.36 (s, 2H), 6.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.84 (bs, 1H).

[0188] **3-(2,4-dichlorophenethyl)-6-methyl-3,4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1f)**

[0189] 노란색 고체: R_f: 0.68 (30% EA in hexane); mp:154-155°C; FT-IR/cm⁻¹: 3195, 2926, 2856, 1595, 1509, 1258, 810; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.35 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.72-6.84 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.82 (bs, 1H).

- [0190] **6-methyl-3-(3-phenylpropyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1g)**
- [0191] 노란색 고체: R_f : 0.79 (30% EA in hexane); mp: 132-133.5°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3189, 2925, 2856, 1496, 1258, 809; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.04-2.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.89 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.43 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.79 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.09-7.28 (m, 5H), 8.24 (bs, 1H).
- [0192] **6-methyl-3-(4-phenylbutyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1h)**
- [0193] 노란색 고체: R_f : 0.50 (30% EA in hexane); mp: 135-135°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3191, 2927, 2857, 1534, 1257, 811; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63-1.87 (m), 2.27 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.44 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.79 (bs, 1H).
- [0194] **6-chloro-3-phenethyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1i)**
- [0195] 노란색 고체: R_f : 0.54 (20% EA in hexane); mp: 177.5-178.5°C; FT-IR/ cm^{-1} : 2926, 1473, 1258, 1029, 673; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.10 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.38 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.90 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.87 (bs, 1H).
- [0196] **6-chloro-3-(4-methylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1j)**
- [0197] 노란색 고체: R_f : 0.62 (30% EA in hexane); mp: 153.9-154.9°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3191, 2927, 1499, 1261, 1159, 746; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.39 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (bs, 1H).
- [0198] **6-chloro-3-(4-chlorophenethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1k)**
- [0199] 노란색 고체: R_f : 0.18 (10% EA in hexane); mp: 157-159°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3190, 2926, 2853, 1598, 1481, 1162, 751; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.08 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.38 (s, 2H), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.91 (bs, 1H).
- [0200] **6-chloro-3-(4-isopropylphenethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1l)**
- [0201] 노란색 고체: R_f : 0.65 (30% EA in hexane); mp: 171-173°C; FT-IR/ cm^{-1} : 2926, 2856, 1507, 1458, 815; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.09 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (s, 1H), 6.97 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (bs, 1H).
- [0202] **6-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1m)**
- [0203] 노란색 고체: R_f : 0.74 (30% EA in hexane); mp: 114-116°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3198, 2922, 1606, 1487, 1302, 758; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.07-2.17 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, 6.4 Hz), 3.96 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.48 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.83 (bs, 1H).
- [0204] **6-chloro-3-(4-phenylbutyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1n)**
- [0205] 노란색 고체: R_f : 0.70 (30% EA in hexane); mp: 174-176°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3171, 2928, 2857, 1594, 1464, 1026, 767; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (m, 4H), 2.67 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz),

4.48 (s, 2H), 6.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.91-7.33 (m, 6H).

[0206] **3-(cyclohexylmethyl)-6-methyl-3,4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1o)**

[0207] 무색 고체; R_f : 0.82 (30% EA in hexane); mp: 185.5-186.5°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3740, 3180, 2925, 2856, 1532, 1094, 808; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07-1.93 (m, 11H), 2.28 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.46 (s, 2H), 6.56 (s, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.82 (bs, 1H).

[0208] **3-(2-cyclohexylethyl)-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1p)**

[0209] 무색 고체; R_f : 0.61 (30% EA in hexane); mp: 171-172°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3733, 2922, 2852, 1538, 810; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97-1.80 (m, 13H), 2.28 (s, 3H), 3.94 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 4.47 (s, 2H), 6.54 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.99 (1H, J = 8.0 Hz), 7.79 (bs, 1H).

[0210] **6-chloro-3-(cyclohexylmethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1q)**

[0211] 무색 고체; R_f : 0.40 (30% EA in hexane); mp: 160-161°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3188, 2920, 1603, 1492, 1311, 1033, 754; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-1.96 (m, 11H), 3.79 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.51 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.03 (s, 1H,), 7.20 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.91 (bs, 1H).

[0212] **6-chloro-3-(2-cyclohexylethyl)-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1r)**

[0213] 무색 고체; R_f : 0.42 (30% EA in hexane); mp: 148.5-149.5°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3191, 2920, 1605, 1493, 1162, 747; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95-1.77 (m, 13H), 3.97 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.52 (s, 2H, CH₂N), 6.67 (d, 1H, Ar-H, J = 7.6 Hz), 7.01(s, 1H, Ar-H), 7.17 (d, 1H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.99 (bs, 1H).

[0214] **3-isopropyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1s)**

[0215] 무색 고체; R_f : 0.60 (30% EA in hexane); mp: 157-158°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3184, 2922, 2854, 1486, 1253, 807; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.92 (bs, 1H).

[0216] **3-isobutyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1t)**

[0217] 무색 고체; R_f : 0.77 (30% EA in hexane); mp: 168-169°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3183, 2954, 2860, 1532, 1315, 809; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (d, 6H, J=6.4 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.79 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.46 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz).

[0218] **3-isopentyl-6-methyl-3, 4-dihydroquinazoline-2(1H)-thione (1u)**

[0219] 무색 고체; R_f : 0.85 (30% EA in hexane); mp: 169-170°C; FT-IR/ cm^{-1} : 3205, 2952, 1620, 1541, 1511, 1323, 1206, 938, 811; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.61-1.70 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.94 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.47 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.79 (bs, 1H).

[0220] **실험예 : cAMP/단백кина제 A를 통한 멜라닌 생성 억제효과의 측정**

[0221] 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 가한 세포주 melanoma B16은 cAMP/단백кина제 A의 신호전이를 통하여 멜라닌을 생성한다 (Rasmussen, N., *et al.*, *Neuroendocrinol. Lett.*, 20:265-282, 1999; Scott, M. C., *et al.*, *J. Cell. Sci.* 115:2349-55, 2002). 알파-멜라노사이트 자극 호르몬과 함께 제조예에서 제조된 화합물 1을 동시에

처리한 후 생성된 멜라닌의 양과, 제조예의 화합물 1을 처리하지 않은 경우 생성된 멜라닌 양을 비교하여 하기 수식에 의해 멜라닌 생성 저해효과를 계산하였다.

<수식>

$$\text{inhibition(\%)} = \frac{M_i - M_c}{M_c - M_o} \times 100$$

Mc : 알파-멜라노사이트 자극 호르몬만을 첨가한 대조군의 멜라닌 생성 양

Mo : 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하지 않고 배양한 세포주의 멜라닌 생성양

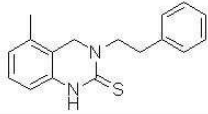
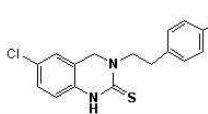
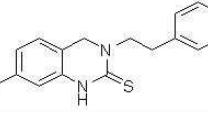
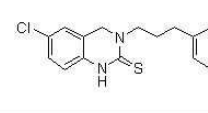
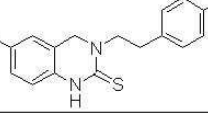
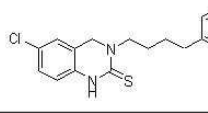
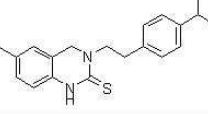
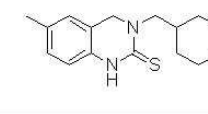
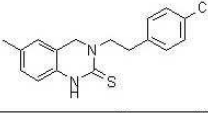
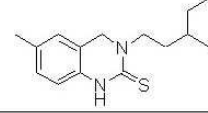
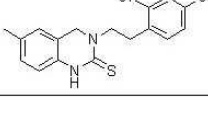
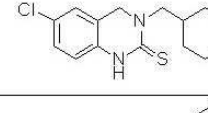
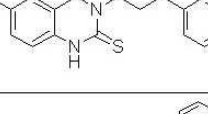
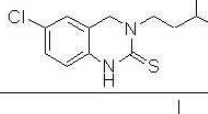
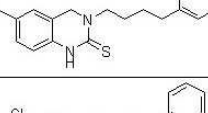
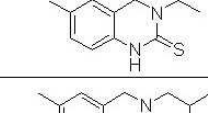
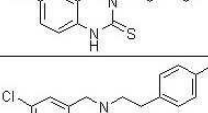
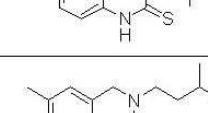
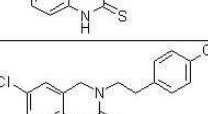
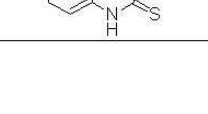
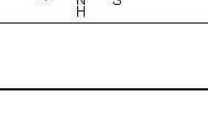
Mi : 제조예의 화합물(1a~1u)과 알파-멜라노사이트 자극 호르몬이 첨가된 시험군의 멜라닌 생성 양

보다 구체적으로, 세포주 melanoma B16을 96-웰 플레이트의 웰당 2,500개씩 분주한 다음 10% 소태반 혈청을 함유한 DMEM 배지에서 37℃, 5% CO₂ 조건에서 24시간 배양하였다. 배양 후 알파-멜라노사이트 자극 호르몬(최종 농도 1 nM)과 제조예에서 제조한 유도체(1a~1u 중 하나)를 다양한 시료농도(10 μM, 5 μM, 1 μM, 0.5 μM, 또는 0.05 μM)로 동시에 처리하고 3일간 추가로 배양한 다음 배지로 방출된 멜라닌의 양을 파장 405 nm에서의 흡광도 측정을 통하여 정량 하였다. 본 발명에 의한 모든 화합물들은 본 실시예의 측정 농도에서 B16 cell의 성장을 억제하지 않아 세포 독성이 없음을 확인할 수 있었다.

10% 소태반 혈청을 함유한 DMEM 배지에서 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하지 않고 3일간 배양한 세포주 melanoma B16은 59±1 μg/ml의 멜라닌을 방출하였고, 동일한 배지에 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하였을 때는 156±2 μg/ml의 멜라닌을 방출하였다.

알파-멜라노사이트 자극 호르몬과 시료인 다이피리미딘퀴나졸린-2-싸이온 유도체 (1a~1u)를 동시에 처리하였을 때 방출된 멜라닌의 양을 시료농도 10 μM, 5 μM, 1 μM, 0.5 μM, 0.05 μM에서 정량하여 50%의 저해도를 나타내는 농도(EC₅₀)를 결정하고 표 1에 나타내었다.

표 1

시 료		EC ₅₀ μM	시 료		EC ₅₀ μM
1a		0.11	1l		0.27
1b		0.80	1m		0.22
1c		0.21	1n		0.19
1d		0.23	1o		0.17
1e		0.47	1p		0.08
1f		0.05	1q		0.12
1g		0.08	1r		0.43
1h		0.09	1s		0.19
1i		0.28	1t		0.17
1j		0.55	1u		0.33
1k		0.20			
Kojic acid		121	Albutin		263

동일한 실험모델에서 알부틴과 코직산의 미백효능 EC₅₀값는 각각 121 μM과 263 μM이었다. 1a~1u의 모든 화합물은 10 μM 농도에서 100%의 멜라닌 생성 저해능을 나타내었다.

표 1에서 확인할 수 있듯이 본 발명에 의한 사이클릭 티오 유레아 유도체 (1) 유도체들의 cAMP/단백키나제 A의 신호전이를 통한 세포주 melanoma B16의 멜라닌 생성에 대한 저해도가 알부틴이나 코직산 보다 매우 강하여 과색소 침착의 예방·치료제 및 미백제로 효과적임을 확인할 수 있었다.

제형예 1 : 영양크림의 조제

하기 표 2과 같은 조성으로 화합물 1a ~ 1u 중의 하나가 유효성분으로 함유된 영양크림을 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 2

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 1a~1u 중 1종	0.5
유동파라핀	5.0
스쿠알란	10.0
글리세린	10.0
밀랍	5.0
글리세릴스테아레이트	2.0
스테아린산	3.0
폴리솔베이트 60	1.5
솔비탄세스퀴스테아레이트	0.3
카르복시폴리머	0.3
방부제, 향, 색소, pH 조절제	적량
정제수	up to 100

[0235]

[0236]

제형예 2 : 유연화장수의 조제

[0237]

하기 표 3와 같은 조성으로 화합물 1a ~ 1u 중의 하나가 유효성분으로 함유된 유연화장수를 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 3

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 1a~1u 중 1종	0.2
초산 토코페롤	5.0
에탄올	10.0
글리세린	5.0
1,3-부틸글리콜	5.0
카르복시폴리머	0.3
방부제, 향, 색소, pH 조절제	적량
정제수	up to 100

[0238]

[0239]

제형예 3 : 팩의 조제

[0240]

하기 표 4과 같은 조성으로 화합물 1a ~ 1u 중의 하나가 유효성분으로 함유된 팩을 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 4

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 1a~1u 중 1종	1.0
폴리비닐알코올	15.0
에탄올	10.0
글리세린	5.0
폴리옥시에틸렌올레일에틸	1.0
방부제, 향, 색소, pH 조절제	적량
정제수	up to 100

[0241]

[0242]

제형예 4 : 연고의 조제

[0243] 하기 표 5과 같은 조성으로 화합물 1a ~ 1u 중의 하나가 유효성분으로 함유된 연고를 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 5

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 1a~1u 중 1종	2.0
디에틸세바케이트	8.0
경납	5.0
폴리옥시에틸렌올레일에테르 포스페이트	6.0
파라옥시안식향산에스테르	적량
바셀린	up to 100

[0244]

피부 자극 시험

[0245]

[0246] 폐쇄 첩포 시험방법으로 건강한 남녀 20명을 대상으로 24시간 동안 상기 제조예 1에서 제조한 6종의 영양크림의 피부자극 정도를 확인한 바, 대상자 모두에게서 특이한 자극반응이 발생되지 않았다.