

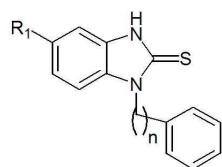
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0105640 (43) 공개일자 2009년10월07일
(51) Int. Cl. <i>C07D 235/28</i> (2006.01) <i>A61K 31/415</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-0031219 (22) 출원일자 2008년04월03일 심사청구일자 2008년04월03일	(71) 출원인 충남대학교산학협력단 대전광역시 유성구 공동 220번지 충남대학교 (72) 발명자 정상현 대전 유성구 신성동 대림두레아파트 102-804 김영수 충북 청주시 흥덕구 사창동 대원칸타빌아파트 105-101 (74) 대리인 김원준	

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 신물질 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체, 그의제법 및 이를 유효성분으로 하는 미백용 화장품 조성물

(57) 요약

본 발명은 미백효과를 가진 신물질 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체, 그의 제법 및 이를 유효성분으로 하는 피부질환 예방-치료용 조성물과 미백용 화장품 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체는 하기 화학식1의 구조를 가진다.



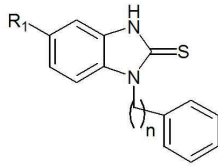
[화학식1]

여기서, R₁은 알킬 (C1-C5), 또는 클로로이고, n = 1, 2, 또는 3.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체:



[화학식1]

여기서, R1은 알킬 (C1-C5), 또는 클로로이고, n = 1, 2, 또는 3.

청구항 2

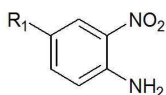
제 1 항에 있어서,

상기 유도체는 1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 5-메틸-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 5-메틸-1-(3-페닐프로필)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 또는 5-클로로-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온인 것을 특징으로 하는 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체.

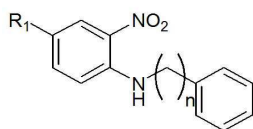
청구항 3

하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체의 제조방법:

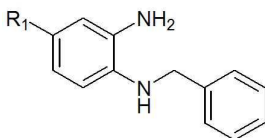
- (A) 2-나이트로아닐린 유도체(화학식2)를 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)로 전환하는 단계;
- (B) 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)를 1N-벤질-2-아미노아닐린 유도체(화학식4)로 전환하는 단계;
- (C) 1N-벤질-2-아미노아닐린 유도체(화학식4)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)로 전환하는 단계;
- (D) 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체(화학식 1)로 전환하는 단계;



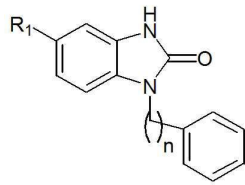
[화학식2]



[화학식3]



[화학식4]



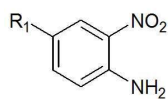
[화학식7]

여기서, R₁은 알킬 (C1-C5), 또는 클로로이고, n = 1.

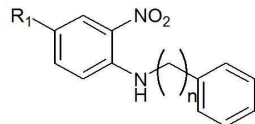
청구항 4

하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제1항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체의 제조방법:

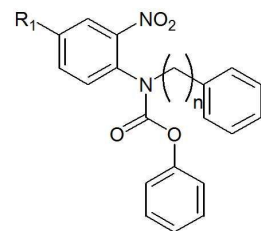
- (A) 2-나이트로아닐린 유도체(화학식2)를 1N-페닐알킬-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)로 전환하는 단계;
- (B) 1N-페닐알킬-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)를 페닐-N-(2-나이트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트 유도체(화학식5)로 전환하는 단계;
- (C) 페닐 N-(2-나이트로페닐)-N-페닐알킬카바메이트 유도체(화학식5)를 페닐-N-(2-아미노페닐)-N-페닐알킬카바메이트 유도체(화학식6)로 전환하는 단계;
- (D) 페닐 N-(2-아미노페닐)-N-페닐알킬카바메이트 유도체(화학식6)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)로 전환하는 단계;
- (E) 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체(화학식1)로 전환하는 단계;



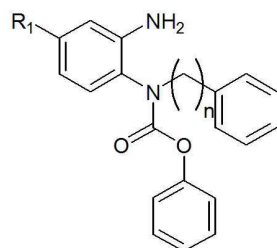
[화학식2]



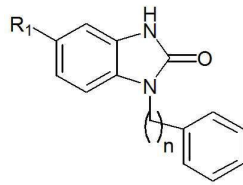
[화학식3]



[화학식5]



[화학식6]



[화학식7]

여기서, R₁은 알킬 (C1-C5), 페닐 또는 클로로이고, n = 2, 또는 3.

청구항 5

제 1 항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 과색소침착 피부질환 예방-치료용 조성물.

청구항 6

제 2 항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 과색소침착 피부질환 예방-치료용 조성물.

청구항 7

제 1 항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 미백용 화장품 조성물.

청구항 8

제 2 항에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체를 유효성분으로 함유하는 미백용 화장품 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 미백효과를 가진 신물질 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체, 그의 제법 및 이를 유효성분으로 하는 피부질환 예방-치료용 조성물과 미백용 화장품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 피부의 멜라닌 세포에서 생성되는 멜라닌 색소는 검은 색소와 단백질의 복합체 형태를 갖는 페놀계고분자 물질로서, 자외선 차단역할을 하여 진피 이하의 피부기관을 보호해주는 동시에 자유 라디칼 등을 제거하는 역할을 하여 단백질과 유전자들을 보호해 주는 유용한 역할을 한다. 그러나 멜라닌의 과잉 합성 및 축적은 피부에 기미, 주근깨 및 노인성 흑자 등 심각한 미용상의 문제를 일으킬 뿐만 아니라, 피부노화를 촉진하며 피부암을 유발하기도 한다.
- <3> 현재까지 코직산, 알부틴, 감초추출물, 닥나무 추출물, 4-하이드록시아니솔, 하이드로퀴논, 하이드로코르티솔, 글루타치온, 비타민 A, 비타민 C 등이 멜라닌 생성 억제제로는 알려져 활용되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

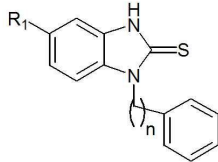
- <4> 본 발명자들은 종래 알려져 있는 멜라닌 생성 저해제들이 갖고 있는 상기와 같은 문제점을 극복하고 보다 미백 효과가 강한 물질을 찾기 위하여 다원화된 활성 분석법을 도입하여 스크리닝을 수행한 결과, 신물질 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체들이 우수한 미백효과를 나타낸다는 것을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- <5> 이에 따라, 본 발명은 안전하면서도 우수한 미백효과를 나타내는 신규 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- <6> 또한 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<7> 또한 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 과색소침착 피부질환 예방/치료용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<8> 또한 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

<9> (1) 전술한 과제를 해결하기 위한 본 발명은, 우수한 미백효과를 나타내는 화학식 1로 표시되는 신규 화합물 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체에 관한 것이다.



[화학식1]

<11> 여기서, R₁은 알킬 (C1-C5), 또는 클로로이고, n = 1, 2, 또는 3.

<12> 보다 구체적으로, 상기 유도체는 1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 5-메틸-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온, 5-메틸-1-(3-페닐프로필)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 또는 5-클로로-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온일 수 있다.

<13> 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체들은 세포독성이 없이 cAMP/단백키나제 A를 통한 멜라닌 생성 억제하였으며 미백제로 사용되고 있는 코직산, 알부틴과 비교하여 수십 배 강한 미백효능을 나타내었다.

<14> (2) 또한 본 발명은, 상기 신규 유도체를 제조하는 두 가지 방법에 관한 것이다.

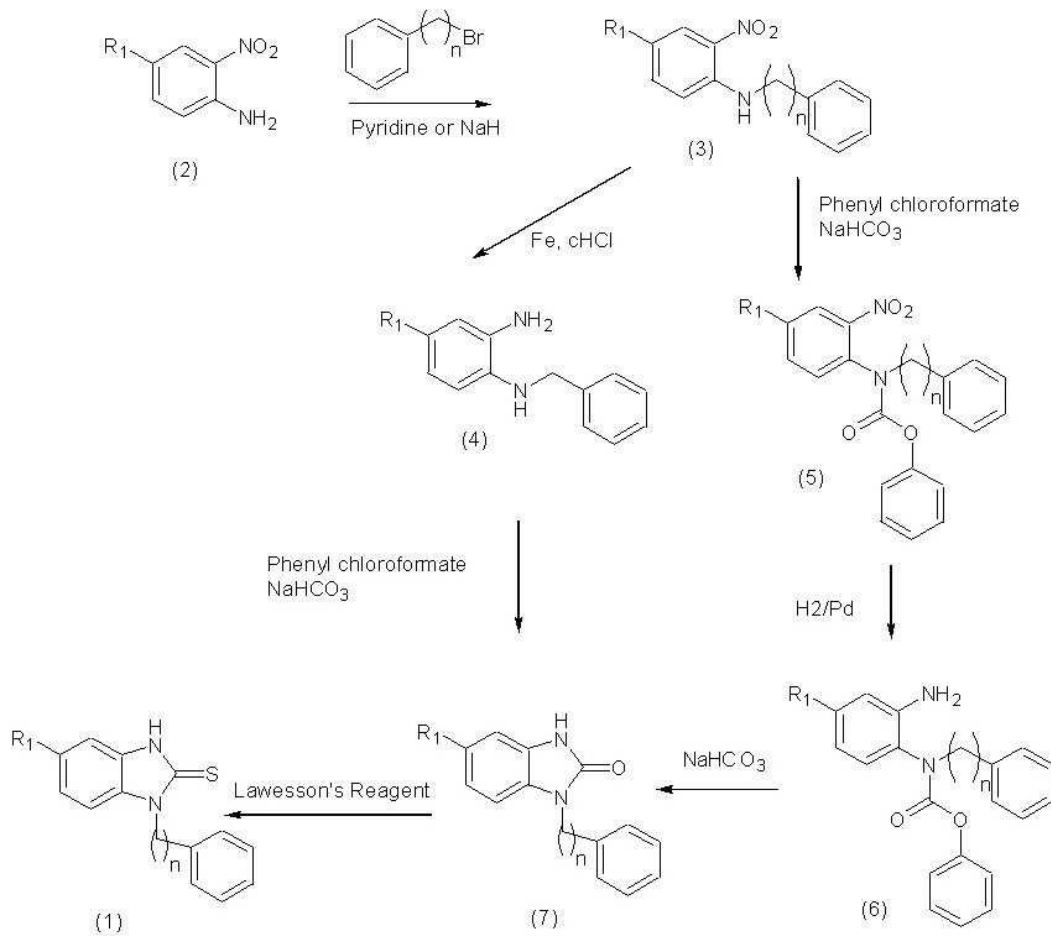
<15> (2-1) 4단계 제조법 : 상기 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체는 (A) 2-나이트로아닐린 유도체(화학식2)를 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)로 전환하는 단계; (B) 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)를 1N-벤질-2-아미노아닐린 유도체(화학식4)로 전환하는 단계; (C) 1N-벤질-2-아미노아닐린 유도체(화학식4)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)로 전환하는 단계; 및 (D) 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체(화학식1)로 전환하는 단계;에 의해 제조될 수 있다.

<16> (2-2) 2단계 제조법 : 또한 상기 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체는 (A) 2-나이트로아닐린 유도체(화학식2)를 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)로 전환하는 단계; (B) 1N-벤질-2-나이트로아닐린 유도체(화학식3)를 페닐-N-(2-나이트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트 유도체(화학식5)로 전환하는 단계; (C) 페닐-N-(2-나이트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트 유도체(화학식5)를 페닐-N-(2-아미노페닐)-N-페닐에틸카바메이트 유도체(화학식6)로 전환하는 단계; (D) 페닐-N-(2-아미노페닐)-N-페닐에틸카바메이트 유도체(화학식6)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)로 전환하는 단계; 및 (E) 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 유도체(화학식7)를 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체(화학식1)로 전환하는 단계;에 의해 제조될 수 있다.

<17> 즉, 본 발명의 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체는 하기 반응식에서 볼 수 있듯이, 4-위치에 치환된 -2-나이트로아닐린(2)과 페닐알킬브로미드를 출발물질로 하여 중간체 화학식 (3), (4), (7)을 거치는 4단계 공정으로 제조되거나, 중간체 화학식 (3), (5), (6), (7)을 거치는 5 단계 공정으로 제조될 수 있다.

<18> 반응식 중 R₁은 alkyl (C1-C5) 또는 클로로이며, n은 1, 2, 또는 3 이다. n = 1인 경우 중간체 (3)을 환원하여 중간체 (4)를 제조할 때에 Fe와 c.HCl을 사용할 수 있으며, 그 외의 경우에는 먼저 중간체 (5)를 제조한 후 접촉환원을 수행하여 중간체 (6)을 제조하고, 가운하여 벤즈이미다졸론 (7)을 얻은 후, Lawesson 시약을 사용하여 목적화합물 (1)을 제조한다.

<19> 상기 두 가지 방법에 의한 제조과정을 개략적인 반응식으로 표현하였다.



<20> 여기서, R₁은 알킬 (C1-C5), 또는 클로로이고, n = 1, 2, 또는 3.

<22> (3) 또한 본 발명은, 상기 신규 유도체를 유효성분으로 함유하는 과색소침착 피부질환 예방-치료용 조성물 및 미백용 화장품 조성물에 관한 것이다.

<23> 본 발명에 의한 상기 화합물이 과색소침착 피부질환 예방-치료용으로 활용될 경우에는 환자의 증상과 상태에 따라 전문가에 의해 적절한 함량과 제형으로 처방될 수 있을 것이다.

<24> 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, 겔화제, 향, 충전제, 물, 알코올 등의 성분을 필요에 따라 적당량 첨가할 수 있다. 이들을 어느 정도 첨가할 것인가는 화장품의 유형 및 용도 등에 따라 당업자가 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 이때 본 발명에 의한 상기 화합물의 첨가량 역시 당업자가 용이하게 결정할 수 있을 것이지만, 0.001~2중량% 정도 사용하는 것이 바람직하다.

효과

<25> 본 발명에 의해 종래 미백기능을 나타내는 화합물들에 비해 세포독성이 없으면서 미백효과는 월등히 우수한 신물질 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체의 활용이 가능하게 된다.

<26> 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 약제 또는 미백화장품은 피부에 과도한 멜라닌 색소의 침착을 방지하거나 또는 이미 침착된 멜라닌 색소의 색을 옅게 하여 기미, 주근깨 등의 과색소 침착 피부질환을 개선하는 미백효과가 매우 우수하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<27> 이하 실시예를 참조하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 또한 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다. 하기 실시예에서 본 발명에 의한 화합물이 함유된 화장품의 예로 영양크림만을 제조하였으나, 다른 상기 화합물이 함유된 다양한 화장품들을 제조할 수 있음도 당업자에게 당연한 것이다.

<28> <실시예>

<29> 전술한 바와 같이, 본 발명에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체(화합물1)는 4단계 공정 및 5단계 공정에 의해 제조될 수 있으며, 이때 양 공정에서 처음 단계(화합물2로부터 화합물3의 제조단계)와 마지막 단계(화합물7로부터 화합물1의 제조단계)가 공통된다. 따라서 본 실시예에서는 ① [화합물2 → 화합물3] 과정의 실시예 ② [화합물3 → 화합물4 → 화합물7] 과정의 실시예 ③ [화합물3 → 화합물5 → 화합물6 → 화합물7] 과정의 실시예 및 ④ [화합물7 → 화합물1] 과정의 실시예로 구분하여 설명한다.

<30> 실시예 1 : [화합물2 → 화합물3] 반응을 통한 화합물3의 제조

<31> (1) 1N-벤질-4-메틸-2-나이트로아닐린 제조

<32> 4-메틸-2-니트로아닐린 (3 g, 0.0197mol)을 둥근 플라스크에 넣고 메틸렌클로리드 (150 ml)로 용해한다. 여기에 피리딘 (3 당량, 4.78 ml)을 넣고 10분간 교반 한다. 벤질브로미드 (1.5 당량, 3.52 ml)를 취해 반응액에 20분에 걸쳐 서서히 적가한다. 이를 10분간 상온에서 교반한 다음 50-60℃에서 16시간 동안 환류한다. 반응액을 상온으로 식힌 다음, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 생성물을 컬럼으로 분리한다.

<33> 분리된 1N-벤질-4-메틸-2-니트로아닐린의 성상은 orange solid; $R_f=0.53$ (헥산: 에틸아세테이트 = 5:1); yield 90.3%; mp 87.4-88.5℃; IR(KBr) 3400, 1635, 1530-1510 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 8.33(br, NH), 7.99(s, 1H), 7.34-7.17(m, 6H), 6.72(d, J=8.8Hz, 1H), 4.54(d, J=5.6Hz, 2H), 2.25(s, 3H)이다.

<34> (2) 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린 제조

<35> 4-클로로-2-니트로아닐린 (3g, 0.0174mol), 피리딘(1.2 당량, 1.69ml), 벤질 브로마이드(1.2eq, 2.48ml)를 사용하여 상기 (1)과 같은 방법으로 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린을 제조한다.

<36> 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린의 성상은 orange solid; $R_f=0.46$ (헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 67.1%; mp 78.0-78.2℃; IR(KBr) 3400, 1622, 1563, 1510, 1455, 1400, 1350, 1270, 1245, 1225, 1157 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 8.42(br, NH), 8.20(m, 1H), 7.47-7.26(m, 6H), 6.77(m, 1H), 4.55(d, J=5.6Hz, 2H)이다.

<37> (3) 4-메틸-1N-페닐에칠-2-니트로아닐린 제조

<38> 둥근 플라스크에 4-메틸-2-니트로아닐린 (5g, 0.03286mol)을 넣고 무수의 톨루엔으로 녹인다. 여기에 소티움 하이드라드 (2 당량)을 넣고 5분간 교반한다. 2-브로모에틸벤젠 (1.5eq, 6.73ml)을 취해 20분에 걸쳐 반응액에 서서히 적가한다. 이를 10분간 상온에서 교반한 후, 60-70℃에서 33시간 동안 환류한다. 반응액을 상온으로 식힌 다음 감압증류하여 톨루엔을 제거한 후, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

<39> 4-메틸-1N-페닐에칠-2-니트로아닐린의 성상은 orange solid; $R_f=0.45$ (헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 54.0%; mp 79.4-79.8℃; IR(KBr) 2950-2830, 1635, 1570, 1520, 1455, 1400, 1355, 1280, 1230, 1190, 1150 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 7.84(br, NH), 7.31-6.92(m, 8H), 3.91(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.44(s, 3H)이다.

<40> (4) 4-메틸-1N-(3-페닐프로필)-2-니트로아닐린 제조

<41> 4-메틸-2-니트로아닐린(3g, 0.0197mol), 소듐 하이드라드 (2 당량), 1-브로모-3-페닐프로판 (1.2 당량, 3.59

ml)을 사용하여 상기 (3)과 같은 방법으로 4-메틸-1N-(3-페닐프로필)-2-니트로아닐린을 제조한다.

<42> 4-메틸-1N-(3-페닐프로필)-2-니트로아닐린의 성상은 orange solid; $R_f=0.58$ (헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 39.8%; mp 94.9-95.2°C; IR(KBr) 3400, 1635, 1570, 1520, 1400, 1350, 1275, 1230, 1195, 1155, 1055cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 7.97(br, 1H+NH), 7.47-7.23(m, 6H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 3.29(m, 2H), 2.77(t, J=7.4Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.17-1.88(m, 2H)이다.

<43> (5) 4-클로로-2-니트로-1N-페닐에틸아닐린 제조

<44> 4-클로로-2-니트로아닐린(5g, 0.029mol), 소듐 하이드라이드 (2.0 당량, 1.39g), (2-브로모에틸)벤젠 (1.5 당량, 5.94ml)을 사용하여 4-클로로-2-니트로-1N-페닐에틸아닐린을 제조한다.

<45> 4-클로로-2-니트로-1N-페닐에틸아닐린의 성상은 orange solid; $R_f=0.51$ (헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 38.2 %; mp 83.2-84.2°C; IR(KBr) 3350, 3100-3020, 2950-2830, 1620, 1570, 1520-1490, 1455, 1405, 1360, 1270, 1250, 1220, 1200, 1150cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 8.14(m, 1H+NH), 7.42-7.20(m, 6H), 6.79(d, J=9.2Hz, 1H), 3.51(m, 2H), 3.00(t, J=7.1Hz, 2H) 이다.

<46> 실시예 2 : [화합물3 → 화합물4 → 화합물7] 반응을 통한 화합물7의 제조

<47> (1) 1N-벤질-4-메틸벤젠1,2-디아민(화합물4) 및 1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(화합물7a) 제조

<48> 상기 실시예 1 (1)에서 얻은 1N-벤질-4-메틸-2-니트로아닐린 (2g, 0.00825mol)과 Fe powder(10 당량, 4.6g)를 둥근 플라스크에 넣고 에탄올(16ml)과 증류수(4ml)로 녹인다. 이를 30°C 정도로 가온 후, 진한 염산 (1/6 당량, 0.418 ml)을 5분에 걸쳐서 서서히 적가한다. 80-90°C에서 1시간 동안 환류한다. 반응액을 뜨거운 상태에서 재빨리 감압여과하고, 미리 준비해둔 60-70°C로 가온된 에탄올로 세척한다. 여액을 감압증류한 후, 조 생성물을 컬럼 분리한다.

<49> 1N-벤질-4-메틸벤젠1,2-디아민의 성상은 violet solid; $R_f=0.30$ (헥산: 에틸아세테이트=3:1); yield 51.4%; mp 111.9-112.4°C; IR(KBr) 3450, 3360, 3050, 2940, 1710, 1620, 1510, 1495, 1390, 1300, 1265, 1200, 1105cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 7.41-7.13(m, 5H), 6.38(m, 2H), 5.87(d, J=7.9Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.67(br, NH), 2.17(s, 3H)이다.

<50> 둥근 플라스크에 상기 1N-벤질-4-메틸벤젠1,2-디아민 (500 mg, 0.00236 mol)을 무수 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 반응액에 소듐 하이드라이드 (3 당량, 170mg)를 넣는다. 그 다음 페닐 클로로황에이트(1.1 당량, 0.325 ml)를 취해 5분에 걸쳐서 적가한다. 이 반응액을 60-70°C에서 4시간 동안 환류한다. 반응액을 상온으로 식힌 다음, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

<51> 1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온의 성상은 white solid; $R_f=0.076$ (헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 2.5%; mp 191.2-192.4°C; IR(KBr) 3250-2900, 1705, 1675, 1500, 1400, 1360cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 9.33(br, NH), 7.46-6.66(m, 8H), 5.07(s, 2H), 2.34(s, 3H); Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄N₂O C,75.6; H,5.92; N,11.7 Found: C,74.4; H,5.69; N,11.1 이다.

<52> (2) 1N-벤질-4-클로로벤젠-1,2-디아민(화합물4) 및 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(화합물 7b) 제조

<53> 상기 실시예 1 (2)에서 얻은 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린 (2g, 0.00761mol)과 Fe powder(10eq, 4.25g), cHCl(1/6 당량, 0.418ml)을 사용하여 상기 (2)의 전반부와 같은 방법으로 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린을 제조한다.

<54> 1N-벤질-4-클로로-2-니트로아닐린의 성상은 dark brown solid; $R_f=0.24$ (헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 65.1 %; mp 115.3-117.5°C; IR(KBr) 3350, 3070-3030, 2970, 2920, 2880, 2850, 1595, 1500, 1458, 1390, 1360,

1345, 1295, 1270, 1220, 1165, 1120, 970 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 7.32(m, 5H), 6.42(m, 2H), 5.81(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.77(br, NH) 이다.

<55> 상기 1N-벤질-4-클로로벤젠-1,2-디아민 (300mg, 0.00129mol)을 Toluene에 녹인다. 반응액에 소듐바이카보네이트 (1.5 당량, 162mg)를 넣고 3-4 방울의 증류수를 가한 다음, 페닐 클로로헥메이트 (1.05 당량, 0.17 ml)를 10분에 걸쳐서 적가한다. 이를 100-110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 33시간 동안 환류한다. 반응액을 식힌 다음 감압증류하여 톨루엔을 제거한 후, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

<56> 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온의 성상은 white solid; R_f =0.15(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 54.3%; mp 185.2-187.2 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) 3250-2680, 1740-1650, 1620, 1600, 1490, 1455, 1438, 1392, 1340, 1300, 1195, 1140, 1070 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 10.2(br, NH), 7.31-6.70(m, 8H), 5.08(s, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ C,65.0; H,4.29; N,10.8 Found: C,64.3; H,4.23; N,10.6 이다.

<57> 실시예 3 : [화합물3 $\rightarrow$ 화합물5 $\rightarrow$ 화합물6 $\rightarrow$ 화합물7] 반응을 통한 화합물7의 제조

<58> (1) 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트(화합물5), 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐에틸카바메이트(화합물6) 및 5-메틸-1-헨닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(화합물7c) 제조

<59> 상기 실시예 1 (3)에서 제조한 4-메틸-1N-페닐에틸-2-니트로아닐린(2g, 0.0078mol)을 메틸렌클로라이드에 녹인다. 여기에 NaHCO_3 (3 당량)을 넣고 3-4 방울의 증류수를 가한다. 5분 후에 페닐 클로로헥메이트 (3 당량, 2.94 ml)를 취해 반응액에 30분에 걸쳐서 적가한다. 이를 40-50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 7시간 동안 환류한다. TLC상 출발물질이 남아있어서 추가로 페닐 클로로헥메이트를 3 당량 더 가하고 40-50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10시간 더 환류한다. 반응액을 상온으로 식힌 다음, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

<60> N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트의 성상은 light brown+orange solid; R_f =0.18(헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 93.8%; mp 110.1-110.3 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) 3100-2850, 1730, 1540, 1500, 1450, 1410, 1380, 1360, 1300, 1270, 1200, 1160 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 7.62-6.55(m, 13H), 4.01-3.68(m, 5H), 2.99(t, J=7.6Hz, 2H), 2.27(s, 3H) 이다.

<61> 상기 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-페닐에틸카바메이트 (1.5 g, 0.00399 mol)를 에탄올 : 메틸렌클로라이드 (1 : 2) 혼합용액에 녹인다. 여기에 Pd 카본 (150mg)을 넣는다. 이를 45 psi H_2 gas 하에서 12시간 동안 교반한다. 반응액을 celite pad를 통하여 여과하고, celite pad를 에탄올 : 메틸렌클로라이드로 추가 세척 여과하였다. 여액을 감압증류하여 생성물을 얻었다.

<62> 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐에틸카바메이트의 성상은 brown solid; R_f =0.15(헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 94%; mp 127.3-127.8 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) 3500-3330, 3100-2850, 1710, 1620, 1515, 1390, 1300, 1265, 1205 cm^{-1} ; NMR(acetone- d_6 , 89.45MHz) δ 7.42-6.68(m, 13H), 4.60(br, NH_2), 3.65(m, 2H), 2.92(t, J=8.1Hz, 2H), 2.21(s, 3H) 이다.

<63> 상기 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐에틸카바메이트 (500 mg, 0.00144 mol)를 톨루엔에 녹인다. 소듐하이드록사이드(2 당량, 115 mg)를 반응액에 넣고 3-4 방울의 증류수를 가한 다음, 90-100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3일 동안 환류한다. 반응액을 상온으로 식힌 후, 감압증류하여 톨루엔을 제거한다. 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

<64> 5-메틸-1-헨닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온의 성상은 light pink solid; R_f =0.15(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 74.4%; mp 139.9-140.7 $^{\circ}\text{C}$; IR(KBr) 3250-2600, 1740-1600, 1500, 1470, 1450, 1400, 1360, 1310, 1290, 1225, 1200, 1160, 1135 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 10.6(br, NH), 7.24-6.08(m, 8H), 4.09(t, J=7.6Hz, 2H), 3.04(t, J=7.6Hz, 2H), 2.35(s, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ C,76.1; H,6.39; N,11.1

Found: C, 75.5; H, 6.38; N, 10.8 이다.

- <65> (2) 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-(3-페닐프로필)카바메이트(화합물5), 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐프로필카바메이트(화합물6) 및 5-메틸-1-펜닐프로필-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(화합물7d) 제조
- <66> 상기 실시예 1 (4)에서 얻은 4-메틸-1N-(3-페닐프로필)-2-니트로아닐린 (1 g, 0.0037 mol), NaHCO₃(3 당량), 페닐 클로로헥메이트 (6 당량)을 사용하여 상기 (1)의 전반부와 같은 방법으로 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-(3-페닐프로필)카바메이트를 제조한다.
- <67> 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-(3-페닐프로필)카바메이트의 성상은 yellow solid; R_f=0.22(헥산: 에틸아세테이트=5:1); yield 93.7%; mp 104.6-105.3°C; IR(KBr) 3050, 2920, 2850, 1730, 1520, 1495, 1455, 1385, 1350, 1300, 1205cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 7.83-7.04(m, 13H), 3.78(m, 2H), 2.68(t, J=8.5Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.07(m, 2H) 이다.
- <68> 상기 페닐 N-(4-메틸-2-니트로페닐)-N-(3-페닐프로필)카바메이트 (1 g, 0.00256 mol), Pd activation carbon(100mg)와 45psi H₂ gas 를 사용하여 상기 (1) 중반부와 같은 방법으로 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐프로필카바메이트를 제조하였다.
- <69> 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐프로필카바메이트의 성상은 brown oil; R_f=0.28(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 79.5%; IR(KBr) 3470, 3380, 3050, 2940, 2850, 1715, 1620, 1525, 1490, 1392, 1300, 1265, 1205, 720, 700cm⁻¹; NMR(acetone-d₆, 89.45MHz) δ 8.23-6.71(m, 13H+NH), 4.82(br, NH₂), 4.02-3.21(m, 2H), 2.66(t, J=7.8Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.06(m, 2H) 이다.
- <70> 상기 페닐 N-(2-아미노-4-메틸페닐)-N-페닐프로필카바메이트 (250 mg, 0.000694 mol)와 소듐바이카본네이트 (2 당량, 116.6 mg)을 사용하여 상기 (1) 후반부와 같은 방법으로 5-메틸-1-펜닐프로필-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온 제조한다.
- <71> 5-메틸-1-펜닐프로필-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온의 성상은 light brown solid; R_f=0.13(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 33.5%; mp 132.1-132.5°C; IR(KBr) 3260-2800, 1705, 1650, 1505, 1475, 1450, 1400, 1370, 1290, 1160, 1140, 1120cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 9.66(br, NH), 7.26(m, 6H), 6.93-6.86(m, 2H), 3.91(t, J=7.2Hz, 2H), 2.72(t, J=7.8Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.08(m, 2H) 이다.
- <72> (3) 페닐 N-(4-클로로-2-니트로페닐)-N-(3-페닐에틸)카바메이트(화합물5), 페닐 N-(2-아미노-4-클로로페닐)-N-페닐에틸카바메이트(화합물6) 및 5-클로로-1-펜닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온(화합물7e) 제조
- <73> 상기 실시예 1 (5)에서 얻은 4-클로로-2-니트로-1N-페닐에틸아닐린 (1.5 g, 0.00542 mol), NaHCO₃(2 당량), 페닐 클로로헥메이트 (6 당량)을 사용하여 상기 (1)의 전반부와 같은 방법으로 페닐 N-(4-클로로-2-니트로페닐)-N-(3-페닐에틸)카바메이트 조생성물(crude)를 제조하였다.
- <74> 상기 페닐 N-(4-클로로-2-니트로페닐)-N-(3-페닐에틸)카바메이트 조생성물, Pd activation carbon(150mg)와 45psi H₂ gas를 사용하여 상기 (1)의 중반부와 같은 방법으로 페닐 N-(2-아미노-4-클로로페닐)-N-페닐에틸카바메이트를 제조하였다.
- <75> 페닐 N-(2-아미노-4-클로로페닐)-N-페닐에틸카바메이트의 성상은 brown solid; R_f=0.53(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 38.6%; mp 119.0-120.8°C; IR(KBr) 3450, 3350, 3240, 3010, 2940, 1720-1670, 1630, 1590, 1500, 1455, 1430, 1400, 1300, 1210, 1195, 1090, 1025cm⁻¹; NMR(acetone-d₆, 89.45MHz) δ 7.35-6.55(m, 13H), 5.01(br, NH₂), 4.11-3.42(m, 2H), 2.96(t, J=7.9Hz, 2H) 이다.
- <76> 상기 페닐 N-(2-아미노-4-클로로페닐)-N-페닐에틸카바메이트 (400 mg, 0.00109 mol)과 소듐바이카본네이트 (4 당량, 360 mg)를 사용하여 상기 (1)의 후반부와 동일한 방법으로 5-클로로-1-펜닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온을 제조한다.
- <77> 5-클로로-1-펜닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온의 성상은 light brown solid; R_f=0.18(헥산: 에틸아세테

이트=2:1); yield 93.26%; mp 176.1-177.8°C; IR(KBr) 3250-3000, 1740-1650, 1490, 1400, 1360, 1285, 1230, 1150cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 10.8(br, NH), 7.22-6.63(m, 8H), 4.08(t, J=7.3Hz, 2H), 3.03(t, J=7.3Hz, 2H); Anal. Calcd. for C₁₅H₁₃ClN₂O C,66.0; H,4.80; N,10.2 Found: C,66.0; H,4.84; N,10.3 이다.

실시예 4 : [화합물7 → 화합물1] 반응을 통한 목적 화합물1의 제조

(1) 1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온(1a) 제조

실시예 2 (1)에서 제조된, 1-벤질-5-메틸-,13-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (50 mg, 0.000210 mol)을 넣고 5ml의 톨루엔에 녹인다. 여기에 Lawesson 시약 (0.6 당량, 50.9 mg)를 가한 후, 반응액을 100-110°C에서 1일 동안 환류한다. 톨루엔을 감압증류하여 제거하고, 메틸렌클로리드와 물 혼합용액으로 추출한다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 탈수한 후, 여과하고, 여액을 증발시킨 후 조생성물을 컬럼으로 분리한다.

1-벤질-5-메틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온의 성상은 light yellow solid; R_f=0.39(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 50.9%; mp 212.2-212.8°C; IR(KBr) 3200-2850, 1475, 1425, 1190, 800, 710cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 10.7(br, NH), 7.39-6.91(m, 8H), 5.52(s, 2H), 2.38(s, 3H) 이다.

(2) 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온(1b) 제조

실시예 2 (2)에서 제조된, 1-벤질-5-클로로-,13-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (70 mg, 0.000270 mol)과 Lawesson 시약 (0.6 당량, 65.6 mg)을 사용하여 상기 (1)과 동일한 방법으로 1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온 제조한다.

1-벤질-5-클로로-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온의 성상은 white solid; R_f=0.68(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 30.9%; mp 213.3-214.5°C; IR(KBr) 3200-3020, 2980-2900, 2850, 1620, 1500, 1475, 1440, 1370, 1320, 1300, 1260, 1230, 1190cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 11.0(br, NH), 7.32-6.87(m, 8H), 5.44(s, 2H) 이다.

(3) 5-메틸-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온(1c) 제조

실시예 3 (1)에서 제조된, 5-메틸-1-펜닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (100 mg, 0.000396 mol)과 라 외슨스 시약 (0.6 당량, 96 mg)을 사용하여 상기 (1)과 동일한 방법으로 5-메틸-1-페닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온 제조한다.

5-메틸-1-페닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온의 성상은 white solid; R_f=0.42(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 48.0%; mp 206.6-207.2°C; IR(KBr) 3200-2850, 1470, 1320, 1280, 1240, 1175cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 11.7(br, NH), 7.83-6.84(m, 8H), 4.42(t, J=7.6Hz, 2H), 3.08(t, J=7.6Hz, 2H), 2.34(s, 3H); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₆N₂S C,71.6; H,6.01; N,10.4; S,11.9 Found: C,70.2; H,6.01; N,9.96; S,9.99 이다.

(4) 5-메틸-1-(3-페닐프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온(1d) 제조

실시예 3 (2)에서 제조된, 5-메틸-1-펜닐프로필-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (30 mg, 0.000112 mol)과 Lawesson 시약 (0.6 당량, 27.3 mg)을 사용하여 상기 (1)과 동일한 방법으로 5-메틸-1-(3-페닐프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온을 제조한다.

5-메틸-1-(3-페닐프로필)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온의 성상은 white solid; R_f=0.56(헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 53.4%; mp 128.4-129.2°C; IR(KBr) 3160-2850, 1515, 1490-1360, 1325, 1285, 1250, 1230, 1205, 1190, 1170cm⁻¹; NMR(CDCl₃, 89.45MHz) δ 7.29-6.83(m, 8H), 4.30(t, J=7.5Hz, 2H), 2.77(t, J=7.6Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.17(m, 2H) 이다.

(5) 5-클로로-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-싸이온(1e) 제조

실시예 3 (3)에서 제조된, 5-클로로-1-펜닐에틸-1,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온 (100 mg, 0.000366 mol)과 Lawesson 시약 (0.6 당량, 89 mg)을 사용하여 상기 (1)과 동일한 방법으로 5-클로로-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드

드로벤즈이미다졸-2-싸이온을 제조한다.

<93> 5-클로로-1-(2-페닐에틸)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온의 성상은 white solid; $R_f=0.54$ (헥산: 에틸아세테이트=2:1); yield 65.2%; mp 219.4-220.5°C; IR(KBr) 3200-2750, 1620, 1607, 1500, 1475, 1430, 1320, 1270, 1170 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3 , 89.45MHz) δ 11.1(br, NH), 7.25-6.72(m, 8H), 4.46(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.13(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$ C,62.3; H,4.54; N,9.70; S,11.1 Found: C,63.2; H,4.70; N,9.42; S,12.3 이다.

<94> **효과 실험예 : cAMP/단백키나제 A를 통한 멜라닌 생성의 억제효과의 측정**

<95> 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 가한 세포주 melanoma B16은 cAMP/단백키나제 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)

<96> 세포주 melanoma B16을 10% 소태반 혈청을 함유한 DMEM 배지에서 37°C, 5% CO_2 조건에서 배양하였다. 세포주 melanoma B16을 96-웰 플레이트의 웰당 2,500개씩 분주한 다음 24시간 배양하였다. 알파-멜라노사이트 자극 호르몬 (최종농도 1 nM)과 시료인 상기 실시예 4에 의해 제조된 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체들을 동시에 처리하고 3일간 배양한 다음 배지로 방출된 멜라닌의 양을 파장 405 nm에서의 흡광도 측정을 통하여 정량 하였다.

<97> 10% 소태반 혈청을 함유한 DMEM 배지에서 3일간 배양한 세포주 melanoma B16은 59 ± 1 ug/ml의 멜라닌을 방출하였고 동일한 배지에 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하였을 때는 156 ± 2 ug/ml의 멜라닌을 방출하였다.

<98> 알파-멜라노사이트 자극 호르몬과 시료인 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체를 동시에 처리하였을 때 방출된 멜라닌의 양은 시료농도 10 μM , 5 μM , 2.5 μM , 1.3 μM 에서 정량하여 50%의 미백효과를 나타내는 농도 (EC_{50})를 결정하였다.

<99> 동일한 실험모델에서 알부틴과 코직산의 미백효능 EC_{50} 값는 각각 121 μM 과 263 μM 이었다.

<100> cAMP/단백키나제 A의 신호전이를 통한 세포주 melanoma B16의 멜라닌 생성에 대한 본 발명에 의한 1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-싸이온 유도체들의 미백효능은 EC_{50} 값 측면에서 알부틴이나 코직산 보다는 매우 강함을 관찰하였다(표 1).

표 1

시료	R1	n	M.W.	Inhibition %		EC_{50} value
				2 μM	10 μM	
1a	메틸	1	254	75	>100	1.7 μM
1b	클로로	1	274	82	>100	1.9 μM
1c	메틸	2	268	72	>100	1.5 μM
1d	메틸	3	282	63	>100	1.3 μM
1e	클로로	2	288	60	>100	2.0 μM
코직산	-	-	-	-	-	70 μM
알부틴	-	-	-	-	-	180 μM

<101> 실시예 5 : 본 발명에 의한 화합물이 함유된 화장품의 제조 및 시험

<103> (1) 하기 표 2와 같은 조성으로 화합물 1a ~ 1e 중의 하나가 유효성분으로 함유된 영양크림 5종을 제조하였다.

표 2

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 1a ~ 1e 중 각 1종	0.2
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
카르복시 폴리머	0.3
트리에탄올 아민	0.3
방부제, 향, 색소, pH 조절제	1.0
정제수	upto 100

(2) 피부 자극 시험

폐쇄 첩포 시험방법으로 건강한 남녀 20명을 대상으로 24시간 동안 상기 (1)에서 제조한 5종의 영양크림의 피부 자극 정도를 확인한 바, 대상자 모두에게서 특이한 자극반응이 발생되지 않았다.