

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0097701 (43) 공개일자 2011년08월31일
(51) Int. Cl. <i>A61K 8/44</i> (2006.01) <i>A61K 8/30</i> (2006.01) <i>A61Q 19/02</i> (2006.01) <i>A61Q 19/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0016206 (22) 출원일자 2011년02월23일 심사청구일자 2011년02월23일 (30) 우선권주장 1020100015955 2010년02월23일 대한민국(KR) 1020100065681 2010년07월08일 대한민국(KR)	(71) 출원인 충남대학교산학협력단 대전 유성구 궁동 220 충남대학교 충북대학교 산학협력단 충청북도 청주시 흥덕구 개신동 12 (72) 발명자 정상현 대전 유성구 신성동 대림두레아파트 102동 804호 김영수 충청북도 청주시 흥덕구 사창동 사창대원칸타빌아파트 105동 101호 (74) 대리인 백경업

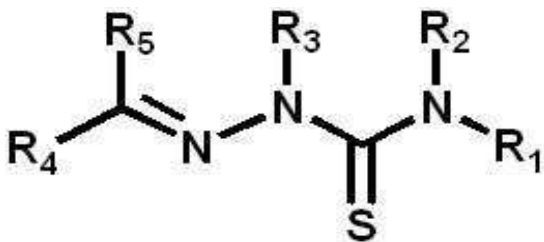
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 티오세미카바존 유도체를 함유한 미백용 조성물

(57) 요약

본 발명은 미백 활성이 우수한 하기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체를 유효 성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁~C₆ 알킬이고,

R₂는 수소, 사이클로헥실, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질, 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R₄는 사이클로헥실, 티오펜, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질, 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 할로젠, 및 C₁~C₆ 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R₅는 수소, C₁~C₆ 알킬, 또는 페닐이고,

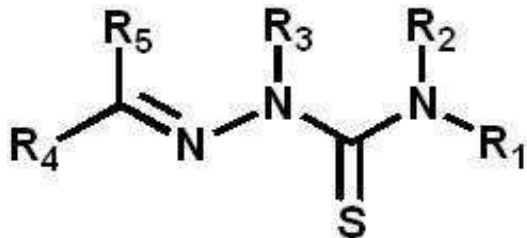
또는, 상기 R₄ 및 R₅는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다(단, R₁, R₂, R₃ 및 R₅가 모두 수소이고, R₄가 페닐인 경우를 제외한다).

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁~C₆ 알킬이고,

R₂는 수소, 사이클로헥실, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질, 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R₄는 사이클로헥실, 티오펜, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질, 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 할로젠, 및 C₁~C₆ 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R₅는 수소, C₁~C₆ 알킬, 또는 페닐이고,

또는, 상기 R₄ 및 R₅는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다(단, R₁, R₂, R₃ 및 R₅가 모두 수소이고, R₄가 페닐인 경우를 제외한다).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체 화합물은,

(E)-2-(4-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(4-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(3-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(2-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(2-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(3-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(4-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(2-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(3-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(4-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(2-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(3-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,

(E)-2-(사이클로헥실메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(4-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-페닐히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-페닐히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(2-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (Z)-N-에틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-페닐히드라진카보티오아미드,
 (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-p-톨릴히드라진카보티오아미드,
 (Z)-N-(4-클로로페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-m-톨릴히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-(3-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-o-톨릴히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-벤질-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (Z)-N-사이클로헥실-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드.
 (Z)-N,N-디메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (Z)-1-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (Z)-N,N,1-트리메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-페닐에틸리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-p-톨릴에틸리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-(4-메톡시페닐)에틸리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-(4-클로로페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(1-(4-브로모페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(2-메틸-1-페닐프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 2-(디페닐메틸렌)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-메틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-에틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-페닐-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-N-(4-클로로페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드,
 (E)-2-(3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-일리덴)히드라진카보티오아미드, 및
 (E)-2-(1-(티오펜-2-일)에틸리덴)히드라진카보티오아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 티오세미 카바존 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 따른 피부 미백용 조성물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 피부 과색소 침착 질환의 예방 및 치료용 의약조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 조성물의 제형이 크림제, 연고제, 겔, 로오션제, 액제, 또는 패치인 것을 특징으로 하는 피부 과색소 침착 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 따른 피부 미백용 조성물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 미백 화장료 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 미백 화장료 조성물은 에센스, 미백크림, 로션, 에멀전, 팩, 일반화장수, 스킨밀크, 크림, 세럼, 미용비누, 유연화장수, 약용화장수, 헤어토닉, 전신세정제 또는 오일젤인 것을 특징으로 하는 미백 화장료 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 미백 화장료 조성물은 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 및 향료로 이루어지는 군으로부터 1 종 이상 선택되는 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 미백 화장료 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 티오세미카바존 유도체를 유효 성분으로 하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 사람의 피부색은 멜라닌, 카로틴, 헤모글로빈의 양에 따라 결정되며, 그 중 멜라닌이 가장 결정적인 요소로 작용한다. 멜라닌 색소는 검은 색소와 단백질의 복합체 형태를 갖는 폐쇄계 고분자 물질로서 자외선 차단 역할을 하여, 멜라닌 색소가 부족한 사람은 햇빛에 매우 민감하여 화상을 입기 쉬우며 어린 나이에도 피부암의 발생 확률이 높다. 한편, 단파장의 자외선 및 발암물질은 피부에서 유해한 자유 라디칼을 형성하는데 멜라닌은 이러한 자유 라디칼 등을 제거하여 단백질과 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 생성이 일어나지 않는다. 그러나 피부가 외부의 자극, 예를 들면 자외선, 환경오염 또는 스트레스 등에 반응하면 멜라닌이 과다 생성되어 피부 밖으로 배출되지 못하고 각질형성세포(keratinoocyte)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 없애는 것에 의해 기미, 주근깨, 흑자와 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 멜라

닌 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 유효 성분의 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

해결하려는 과제

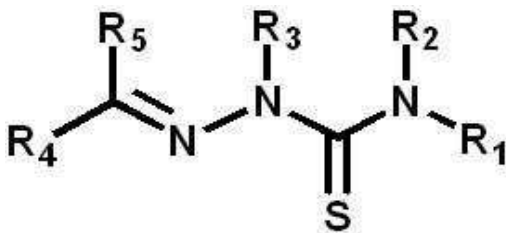
[0005] 본 발명의 목적은 보다 안전하면서도 우수한 미백 효과를 낼 수 있는 미백 화장품 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0006] 본 발명의 다른 목적은 과색소 침착과 관련된 피부질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 및 그 밖의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체를 유효 성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공한다:

[0008] [화학식 1]



[0009]

[0010] 상기 화학식 1에서,

[0011] R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로, 수소, 또는 C₁~C₆ 알킬이고,

[0012] R₂는 수소, 사이클로헥실, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[0013] R₄는 사이클로헥실, 티오펜, 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐, 벤질, 또는 나프틸이고, 상기 치환기는 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 할로젠, 및 C₁~C₆ 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[0014] R₅는 수소, C₁~C₆ 알킬, 또는 페닐이고,

[0015] 또는, R₄ 및 R₅는 서로 결합하여 환을 형성할 수 있다.

[0016] 또한 본 발명은 티오세미카바존 유도체 중 하나 이상의 화합물로서, (E)-2-(4-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(3-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(3-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(3-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(3-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(사이클로헥실메틸리덴)히드라진카보

티오아미드, (E)-2-(4-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-페닐히드라진카보티오아미드, (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-페닐히드라진카보티오아미드, (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-N-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-N-에틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-페닐히드라진카보티오아미드, (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-p-톨릴히드라진카보티오아미드, (Z)-N-(4-클로로페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-m-톨릴히드라진카보티오아미드, (E)-N-(3-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-o-톨릴히드라진카보티오아미드, (E)-N-벤질-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-N-시클로헥실-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-N,N-디메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-1-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (Z)-N,N,1-트리메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-페닐에틸리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-p-톨릴에틸리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-(4-메톡시페닐)에틸리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-(4-클로로페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(1-(4-브로모페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(2-메틸-1-페닐프로필리덴)히드라진카보티오아미드, 2-(디페닐메틸렌)히드라진카보티오아미드, (E)-N-메틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-N-에틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-N-페닐-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-N-(4-클로로페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드, (E)-2-(3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-일리덴)히드라진카보티오아미드, 및 (E)-2-(1-(티오펜-2-일)에틸리덴)히드라진카보티오아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함한다.

[0017] 본 발명은, 다른 양태에 따르면, 상기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 포함하는 피부 과색소 침착 질환의 예방 및 치료용 의약조성물에 관한 것이다.

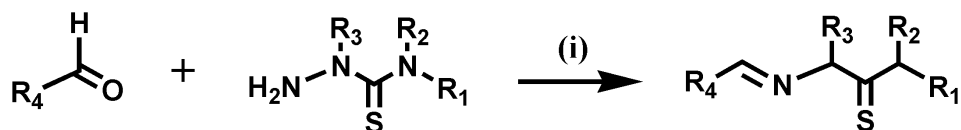
[0018] 본 발명은, 또 다른 양태에 의하면, 상기 화학식 1의 티오세미카바존 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 미백용 조성물을 포함하는 미백 화장품 조성물에 관한 것이다.

[0019] N-페닐티오우레아는 티로시나아제(tyrosinase)에 대한 대표적인 억제제로 알려져 왔다. 이러한 효소는 카테콜 옥시다아제(catechol oxidase)와 함께 타입-3 구리 단백질 그룹에 속한다. 페닐티오우레아 결합된 카테콜 옥시다아제의 결정 구조가 보고되어 있다[참고문헌: Gerdemann, C.; Eicken, C.; Krebs, B. Acc.Chem.Res. 2002, 35, 183. 및 Klabunde, T.; Eicken, C.; Sacchettini, J. C.; Krebs, B. Nat.Struct.Biol. 1998, 5, 1084]. 이러한 화합물의 황 원자는 상기 효소의 활성부위(active site)에 있는 양쪽 구리 이온에 결합된다[참고문헌: Klabunde, T.; Eicken, C.; Sacchettini, J. C.; Krebs, B. Nat.Struct.Biol. 1998, 5, 1084]. 2중 구리 중심과의 작용 이외에도, 소수성 공동을 라이닝하는 잔기들 사이의 반 데르 발스 상호 작용력(van der Waals interaction)은 상기 효소에 대한 페닐티오우레아의 고친화성에 기여한다[참고문헌: Klabunde, T.; Eicken, C.; Sacchettini, J. C.; Krebs, B. Nat.Struct.Biol. 1998, 5, 1084]. 페닐티오우레아 결합된 티로시나아제의 결정 구조는 공지되어 있지 않음에도 불구하고, 티로시나아제의 활성 자리가 주로 보존되고 Tyr 98과 유사한 소수성 공동을 갖기 때문에 이러한 화합물의 결합 모드는 매우 유사할 것이다.

[0020] 한편, 본 발명자들이 알고 있는 바로는, 방향족알데하이드 또는 방향족케톤 화합물과 티오세미카바자이드를 반응하여 얻어진 티오세미카바존 유도체의 구조 활성 관계(structure activity relationship : SAR)에 관해서는 보고된 바가 없다. 그러므로, 본 발명자들은 일련의 티오세미카바존 유도체의 억제 활성을 평가하고 멜라노닌 형성에 대한 SAR을 연구하였다.

[0021] 본 발명의 티오세미카바존 유도체의 일반 구조식은 상기 화학식 1에 도시되어 있다. 본 발명의 티오세미카바존 유도체들은 하기 반응식 1 내지 6에 도시된 바와 같은 반응 메커니즘을 통해 적절한 방향족알데하이드 화합물, 방향족케톤 화합물, 또는 사이클로헥실알데하이드를 세미카바자이드로 처리함으로써 합성될 수 있다.

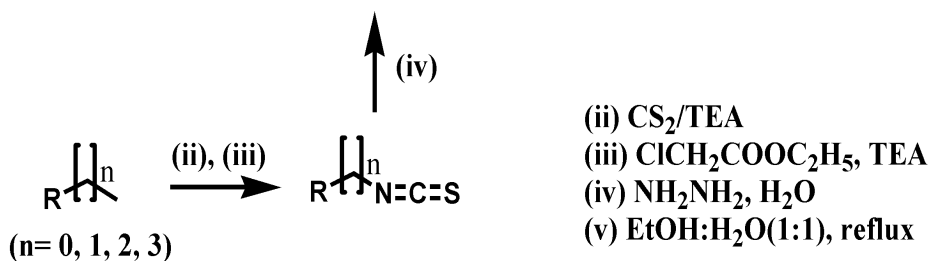
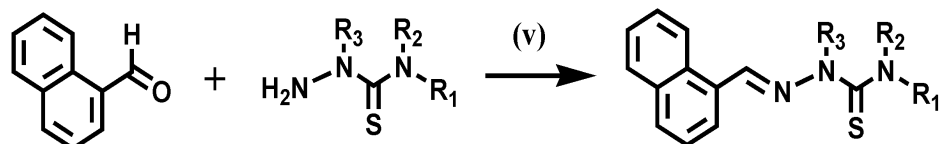
[0022] <반응식 1>



(i) heat, 20min, H₂O:EtOH(1:1)

[0023]

[0024] <반응식 2>



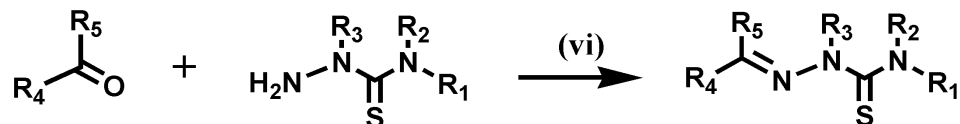
[0025]

[0026] <반응식 3>



[0027]

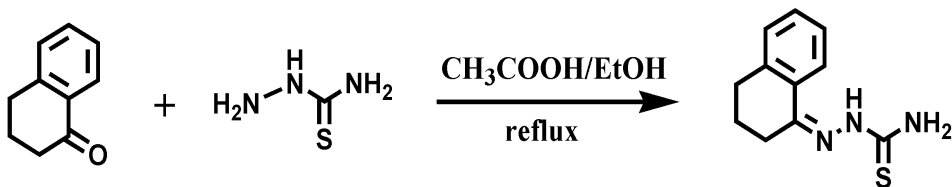
[0028] <반응식 4>



(vi) CH₃COOH/EtOH, reflux

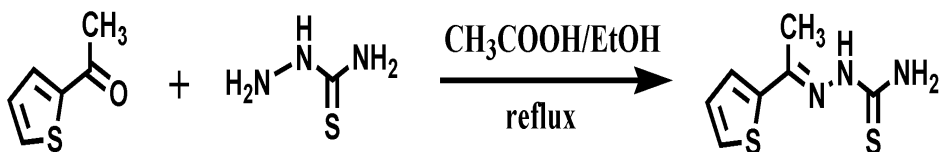
[0029]

[0030] <반응식 5>



[0031]

[0032] <반응식 6>



[0033]

[0034] 본 발명의 티오세미카바존 유도체는 조성물의 총 중량에 대하여 0.0001-5중량%로 포함되는 것이 바람직하다.

[0035] 본 발명의 의약 조성물은 기미, 주근깨, 노인성 색소반 등의 과멜라닌 색소 침착증을 예방 또는 치료하기 위한 목적으로 사용되는 것으로, 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 및/또는 첨가제를 포함하는 경우에는 다양한 형태의 제형으로 제제화될 수 있다.

[0036] 대표적인 예로는 크림제, 연고제, 겔, 로오션제, 액제 또는 패치 등 경피용 제제를 들 수 있다.

[0037] 본 발명의 화장료 조성물의 제형은 임의로 선택할 수 있으며, 종래의 화장료제형인 피부외용연고, 에센스, 미백 크림, 로션, 에멀전, 팩, 일반화장수, 스킨밀크, 크림, 세럼, 미용비누, 유연화장수, 약용화장수, 헤어토닉, 진신세정제, 오일젤과 같은 여러 가지 형태로 제조할 수 있다.

[0038] 본 발명의 화장료 조성물은 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 및 향료로 이루어지는 군으로부터 1 종 이상 선택되는 첨가제를 추가로 포함하여 제조할 수 있다.

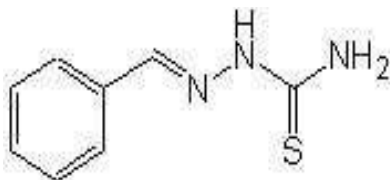
발명의 효과

[0039] 본 발명에 따른 미백용 화장료 조성물은 하기 표 1 내지 표 3에서와 같이 멜라닌 색소의 생성 억제 효능에 있어 매우 뛰어나다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 본 발명은 하기의 실시예로 설명된다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 이들 실시예에 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

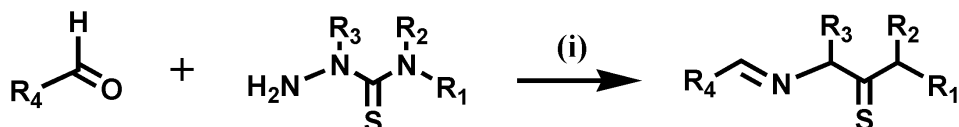
[0041] 실시예 1 : 하기 화합물 1의 제조



[0042]

[0043] 가열된 물 15ml 중의 세미카바자이드 용액 0.010 mol에 예열된 에탄올 중의 알데하이드 용액 0.010 mol을 첨가하고 20분 동안 교반시켰다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 차가운 물로 세척하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최대한 순수한 표제 화합물을 수득하였다[참고문헌 : E.J. Med.Chem: 2008, 43, 135-141]. 반응 메카니즘은 하기 반응식 1을 참조하였고 이를 이용해 화합물 1~21을 합성하였다.

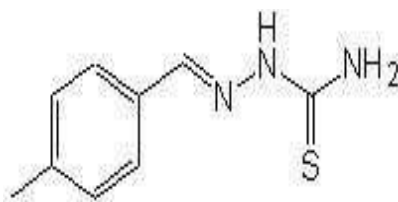
[0044] 반응식 1



[0045] (i) heat, 20min, H₂O:EtOH(1:1)

[0046] (E)-2-벤질리덴히드라진카보티오아미드((E)-2-Benzylidenehydrazine carbothioamide): 수율 95%; 백색 고체; mp 146-148℃; IR(neat); 3389, 3235, 3153, 1596, 1555, 1532; ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.38-7.44(m, 3H, Ar-H), 7.52-7.67(m, 2H, Ar-H), 7.90(s, 1H, CH=N), 9.83(bs, 1H, NH).

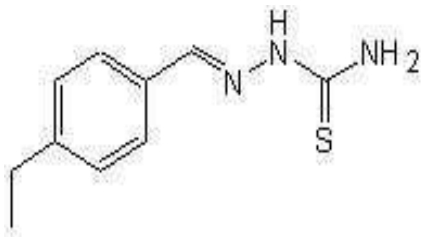
[0047] 실시예 2 : 하기 화합물 2의 제조



[0048]

[0049] (E)-2-(4-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4- Methylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 98%; 백색 고체; mp 169-171°C; IR(neat); 3367, 3259, 3170, 1650, 1644, 1538; ¹H NMR(CDCl₃): δ 2.47(s, 3H, CH₃), 7.39(d, 2H, Ar-H, J=8.4Hz), 7.57(d, 2H, Ar-H, J=8.4Hz), 7.89(s, 1H, CH=N), 9.81(bs, 1H, NH).

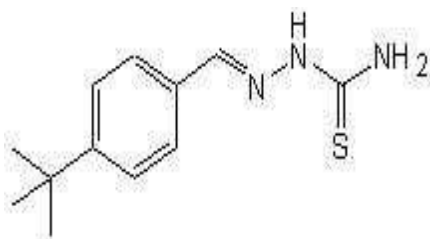
[0050] 실시예 3 : 하기 화합물 3의 제조



[0051]

[0052] (E)-2-(4-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4- Ethylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 96%; 백색 고체; mp 132-134°C; IR (neat); 3403, 3251, 3157, 1594, 1538; ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.22(t, 3H, CH₃, J=7.6Hz), 2.64(q, 2H, CH₂, J=7.6Hz), 7.22(d, 2H, Ar-H, J=8.0Hz), 7.55(d, 2H, Ar-H, J=8.4Hz), 7.93(s, 1H, CH=N), 10.1(bs, 1H, NH).

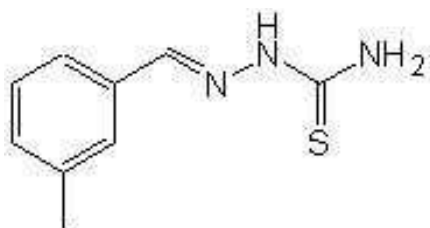
[0053] 실시예 4 : 하기 화합물 4의 제조



[0054]

[0055] (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4-tert- Butylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 98%; 황색 고체; mp 149-151°C; IR(neat); 3404, 3257, 3157, 1594, 1548, 1537; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.35(s, 9H, (CH₃)₃), 7.38(d, 2H, Ar-H, J=8.4Hz), 7.54(d, 2H, Ar-H, J=8.4Hz), 7.86(s, 1H, CH=N), 9.85(bs, 1H, NH).

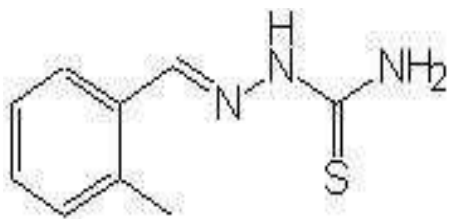
[0056] 실시예 5 : 하기 화합물 5의 제조



[0057]

[0058] (E)-2-(3-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(3- Methylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 98%; 백색 고체; mp 187-189°C; IR (neat); 3443, 3150, 2986, 1594, 1462, 1269; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.48 (s, 3H, CH₃), 7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (s, 1H, CH=N), 9.80 (bs, 1H, NH).

[0059] 실시예 6 : 하기 화합물 6의 제조

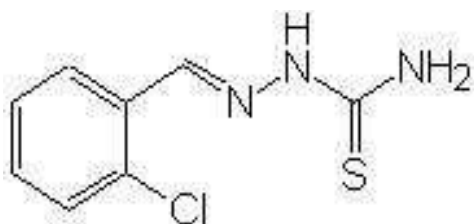


[0060]

[0061] (E)-2-(2-메틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2- Methylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 98 %; 백색 고체; mp 185-187℃; IR (neat); 3427, 3148, 3022, 1591, 1448, 1367cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 6.34 (bs, 1H, NH), 7.20-7.47 (m, 3H, Ar-H), 7.51 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, CH=N), 9.60 (bs, 1H, NH).

[0062]

실시예 7 : 하기 화합물 7의 제조

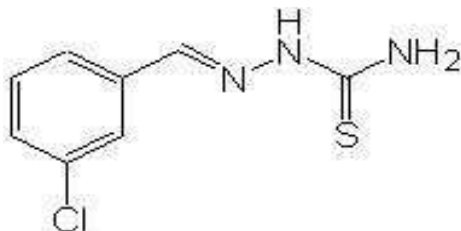


[0063]

[0064] (E)-2-(2-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2- Chlorobenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 96%; 백색 고체; mp 205-207 °C; IR (neat) ;3433, 3150, 2986, 1686, 1591, 1448cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 7.23-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (s, 1H, CH=N), 9.22 (bs, 1H, NH).

[0065]

실시예 8 : 하기 화합물 8의 제조

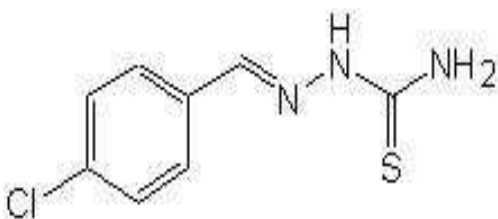


[0066]

[0067] (E)-2-(3-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(3- Chlorobenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 97%; 백색고체; mp 192-194 °C; IR (neat); 3323, 3200, 3022, 1690, 1544, 1461cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃); δ 7.55-7.61 (m, 2H, Ar-H), 7.71 (s, 1H, Ar-H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (s, 1H, CH=N), 9.34 (bs, 1H, NH).

[0068]

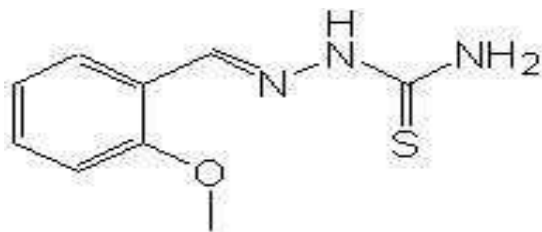
실시예 9 : 하기 화합물 9의 제조



[0069]

[0070] (E)-2-(4-클로로벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4- Chlorobenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 96%; 백색 고체; mp 191-193 °C; IR (neat); 3425, 3151, 2985, 1688, 1594, 1448cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 7.38-7.40 (m, 2H, Ar-H) 7.68-7.70 (m, 2H, Ar-H), 8.27 (s, 1H, CH=N), 9.31 (bs, 1H, NH).

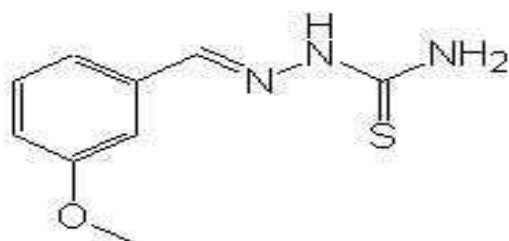
[0071] 실시예 10 : 하기 화합물 10의 제조



[0072]

[0073] (E)-2-(2-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2-Methoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 98%; 백색 고체; mp 142-144 °C; IR (neat); 3443, 3314, 3255, 1986, 1698, 1591, 1465cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.27-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, CH=N), 9.38 (bs, 1H, NH).

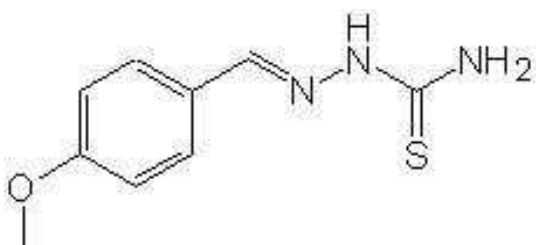
[0074] 실시예 11 : 하기 화합물 11의 제조



[0075]

[0076] (E)-2-(3-Methoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide; 수율 98%; 황색 고체; mp 193-195 °C; IR (neat); 3445, 3321, 3150, 1694, 1594, 1502cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.20-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, Ar-H), 7.94 (s, 1H, CH=N), 11.23 (bs, 1H, NH).

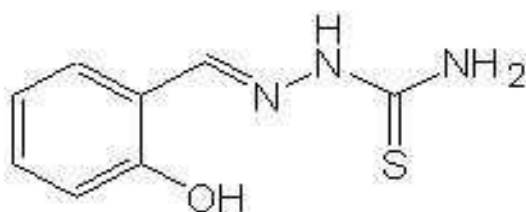
[0077] 실시예 12 : 하기 화합물 12의 제조



[0078]

[0079] (E)-2-(4-메톡시벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4-Methoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 94%; 황색 고체; mp 173-175 °C; IR(neat); 3443, 3263, 3149, 3045, 1714, 1686, 1541cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.23 (s, 1H, CH=N), 9.40 (bs, 1H, NH).

[0080] 실시예 13 : 하기 화합물 13의 제조

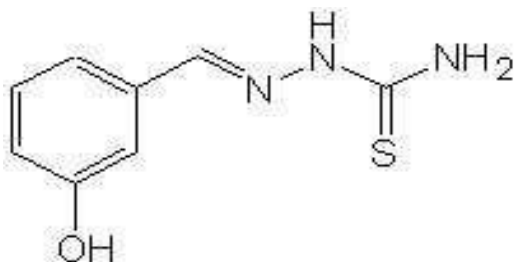


[0081]

[0082] (E)-2-(2-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2-Hydroxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide):

수율 94%; 백색 고체; mp 213-215 °C; IR (neat); 3443, 3150, 2985, 1686, 1594, 1539cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO); δ 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (s, 1H, CH=N), 9.57 (s, 1H, OH), 11.3 (bs, 1H, NH).

[0083] 실시예 14 : 하기 화합물 14의 제조

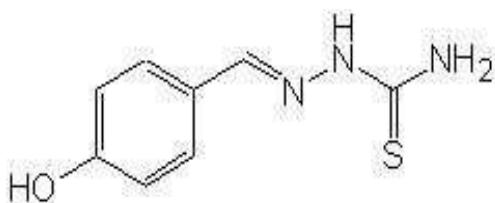


[0084]

(E)-2-(3-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(3-Hydroxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide):

수율 95%; 백색 고체; mp 142-144 °C; IR(neat); 3439, 3236, 3149, 1687, 1540, 1341cm⁻¹; ¹HNMR(DMSO); δ 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.27 (m, 3H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, CH=N), 9.59 (s, 1H, OH), 11.23 (bs, 1H, NH).

[0086] 실시예 15 : 하기 화합물 15의 제조

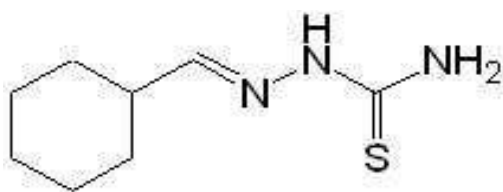


[0087]

(E)-2-(4-히드록시벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(4-Hydroxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide):

수율 95%; 황색 고체; mp 158-160 °C; IR(neat); 3441, 3150, 2986, 1689, 1543, 1287cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO); δ 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, CH=N), 9.597 (s, 1H, OH), 11.20 (bs, 1H, NH).

[0089] 실시예 16 : 하기 화합물 16의 제조

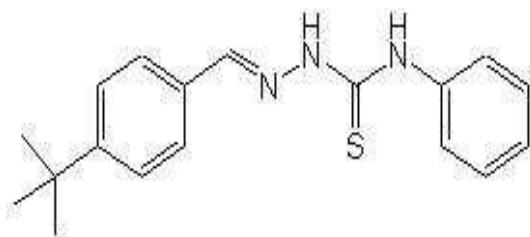


[0090]

(E)-2-(사이클로헥실메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-2-(Cyclohexylmethylene)hydrazinecarbothioamide):

수율 98%; 백색 고체; mp; 84-86 °C; IR (neat); 3442, 3322, 3151, 2985, 1687, 1595, 1448cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 1.18-1.35 (m, 5H), 1.61-1.83 (m, 5H), 2.21-2.24 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H, NH), 7.12 (d, J=6.4Hz, 1H, CH=N), 9.14 (bs, 1H, NH).

[0092] 실시예 17 : 하기 화합물 17의 제조



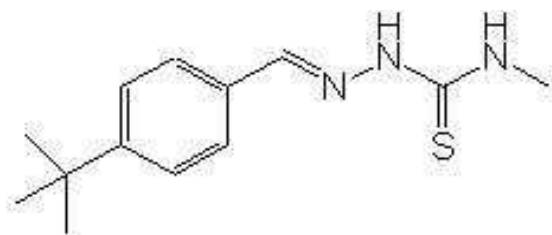
[0093]

[0094]

(E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-페닐히드라진카보티오아미드((E)-2-(4-tert-Butylbenzylidene)-N-phenylhydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp; 178-180 °C; IR (neat); 3443, 3266, 2987, 1686, 1597, 1508cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 1.34 (s, 9H), 7.28-7.46 (m, 5H, Ar-H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (s, 1H, CH=N), 9.21 (bs, 1H, NH), 9.65 (bs, 1H, NH).

[0095]

실시예 18 : 하기 화합물 18의 제조



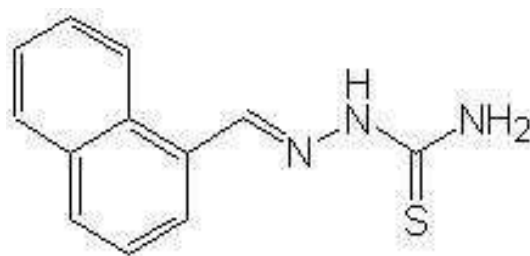
[0096]

[0097]

(E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)-N-메틸히드라진카보티오아미드((E)-2-(4-tert-Butylbenzylidene)-N-methylhydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp; 142-144 °C; IR (neat); 3441, 3235, 2984, 1689, 1541, 1447, 1397cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 1.31 (s, 9H), 3.27 (d, J=5.5Hz, 3H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (bs, 1H, NH), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, CH=N), 9.99 (bs, 1H, NH).

[0098]

실시예 19 : 하기 화합물 19의 제조



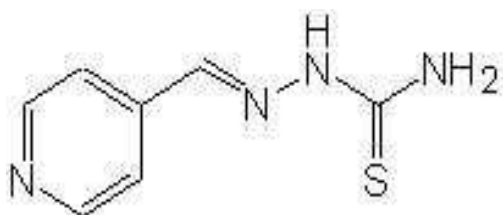
[0099]

[0100]

(E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-2-(Naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 97%; 황색 고체; mp 124-126 °C; IR (neat); 3443, 3236, 3045, 2987, 1686, 1594, 1502, 1341cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 7.45-7.60 (m, 3H, Ar-H), 7.79-7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, CH=N), 9.55 (bs, 1H, NH).

[0101]

실시예 20 : 하기 화합물 20의 제조



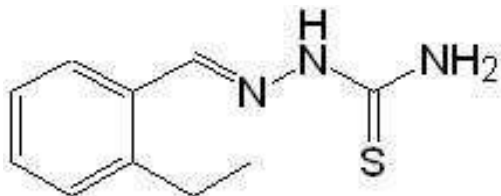
[0102]

[0103]

(E)-2-(피리딘-4-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-2-(Pyridin-4-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide):

수율 95%; 황색 고체; mp 212-214 °C; IR (neat); 3443, 3182, 1686, 1595, 1541cm⁻¹; ¹HNMR (DMSO); δ 7.97 (s, 1H, CH=N), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 9.60 (bs, 1H, NH).

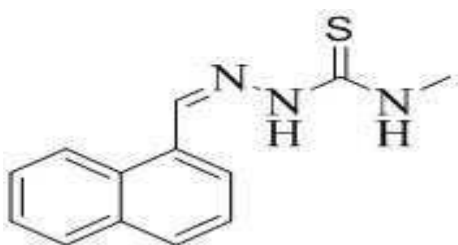
[0104] 실시예 21 : 하기 화합물 21의 제조



[0105]

[0106] (E)-2-(2-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2-Ethylbenzylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 94%; 백색 고체; mp 186-188 °C; IR (neat); 3441, 3280, 3142, 2960, 1690, 1597, 1538, 1375cm⁻¹; ¹HNMR (CDCl₃); δ 1.25 (t, J=4.6Hz, 3H, CH₃), 2.57 (q, J=5.6Hz, 2H, CH₂), 7.25-7.27 (m, 3H, Ar-H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, CH=N), 9.61 (bs, 1H, NH).

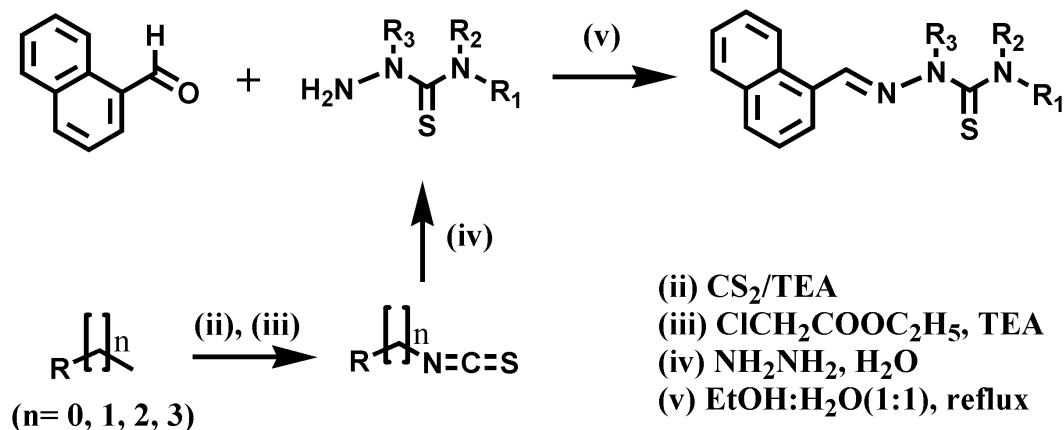
[0107] 실시예 22: 하기 화합물 22의 제조



[0108]

[0109] 메틸아민 0.1mol을 최소량의 벤젠에 용해한 후, 아이스베스에서 이황화탄소 6ml와 트리에틸아민 14ml을 처리한 후, 용액을 여과하여 고체를 얻은 다음, 75ml의 클로로포름에 용해하였다. 트리에틸아민 14ml와 에틸 클로로카보네이트 10.2ml의 혼합물 용액을 점적하여 첨가하고 나서, 1시간 동안 교반하였다. 상기 클로로포름 용액을 3N 염산, 물로 차례로 씻은 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 그리고 나서, 얻어진 유기상을 감압하에서 증발시켜 원료 고체(crude solid)를 얻은 후, 에탄올로 재결정하여 이소티오시아네이트를 수득하였다. 이어서, 히드라진 수화물 0.1mol을, 상기 이소티오시아네이트 0.1mol을 최소량의 에탄올에 용해한 용액에 첨가하고, 교반하여 N-메틸히드라진카보티오아미드 화합물의 고체를 얻은 후, 건조하고, 이어서 에탄올에서 1당량의 1-나프탈알데하이드로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하고 나서, 바로 약 5~10°C로 냉각하였다. 고체를 여과하고, 건조하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 22를 얻었다. 반응 화학식은 하기 반응식 2와 같으며, 이하에서 설명하는 화합물 23~34도 상기 반응식 2에 따라 수득하였다.

[0110] 반응식 2

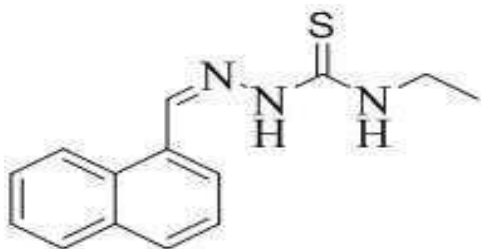


[0111]

[0112] (E)-N-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-N-methyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 91%; 황색 고체; mp 167-169 °C; IR(neat); 3553, 3174, 1620,

1594, 1588, 1444, 1347 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO); δ 3.84(s, 3H, CH_3), 7.40(bs, 1H, NH), 7.50-7.63(m, 3H, Ar-H), 7.92-7.94(m, 3H, Ar-H), 8.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.53(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.49(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ m/z 243.0830, found 243.0824.

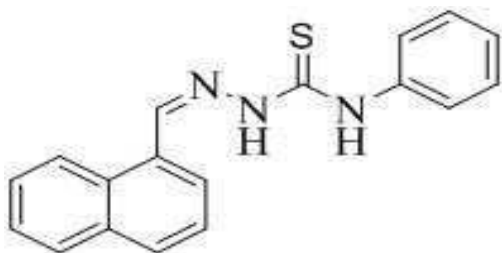
[0113] 실시예 23: 하기 화합물 23의 제조



[0114]

[0115] (Z)-N-에틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-N-Ethyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 88%; 황색 고체; 172-174 $^{\circ}\text{C}$; IR(neat); 3257, 3164, 3002, 1644, 1626, 1591, 1502, 1344 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.32(t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.82(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, CH_2), 7.41(bs, 1H, NH), 7.54-7.63(m, 3H, Ar-H), 7.2-7.04(m, 3H, Ar-H), 8.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.55(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.50(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ m/z 257.0987, found 257.0983.

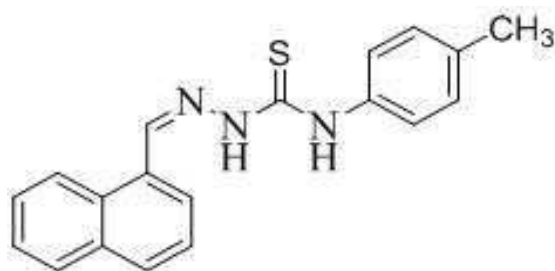
[0116] 실시예 24: 하기 화합물 24의 제조



[0117]

[0118] (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-페닐히드라진카보티오아미드((Z)-2-(Naphthalen-1-ylmethylene)-N-phenylhydrazinecarbothioamide): 수율 90%; 황색 고체; mp 210-212 $^{\circ}\text{C}$; IR(neat); 3437, 3234, 2981, 2927, 1676, 1585, 1327 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 7.27(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.44(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.52-7.62(m, 3H, Ar-H), 7.72(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.91-7.94(m, 3H, Ar-H), 8.43(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.59(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.26(bs, 1H, NH), 9.61(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ m/z 305.0987, found 305.0981.

[0119] 실시예 25: 하기 화합물 25의 제조

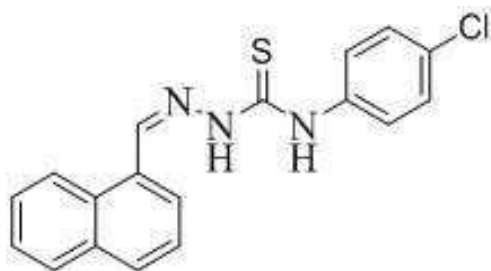


[0120]

[0121] (Z)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-p-톨릴히드라진카보티오아미드((Z)-2-(Naphthalen-1-ylmethylene)-N-p-tolylhydrazinecarbothioamide): 수율 90%; 황색 고체; mp 188-190 $^{\circ}\text{C}$; IR(neat); 3344, 3180, 2973, 1621, 1585, 1544, 1538, 1458, 1440 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 2.47(s, 3H, CH_3), 7.37(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.51-

7.68(m, 5H, Ar-H), 7.88-8.00(m, 3H, Ar-H), 8.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.62(s, 1H, CH=N), 9.22(bs, 1H, NH), 9.77(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ m/z 319.1143, found 319.1139.

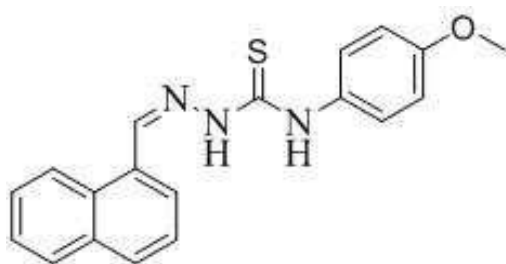
[0122] 실시예 26: 하기 화합물 26의 제조



[0123]

[0124] (Z)-N-(4-클로로페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-N-(4-Chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 94%; 황색 고체; mp 197-199°C; IR(neat); 3343, 3175, 2970, 1621, 1585, 1513, 1487, 1458, 1440, 1378 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 7.34(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.54-7.66(m, 5H, Ar-H), 7.92-7.99(m, 3H, Ar-H), 8.39(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.59(s, 1H, CH=N), 9.18(bs, 1H, NH), 9.71(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ m/z 339.0597, found 339.0593.

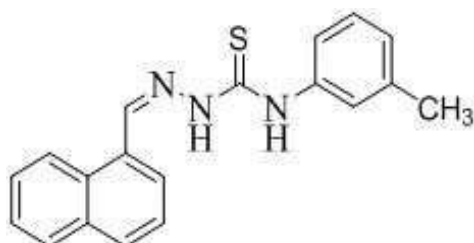
[0125] 실시예 27: 하기 화합물 27의 제조



[0126]

[0127] (E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-N-(4-Methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 황색 고체; mp 208-210°C; IR(neat); 3179, 2970, 1585, 1538, 1513, 1458, 1439, 1379 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 3.83(s, 3H, OCH_3), 6.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.26(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.55-7.61(m, 4H, Ar-H), 7.91-7.97(m, 3H, Ar-H), 8.40(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.66(s, 1H, CH=N), 9.10(bs, 1H, NH), 9.70(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ m/z 335.1092, found 335.1090.

[0128] 실시예 28: 하기 화합물 28의 제조

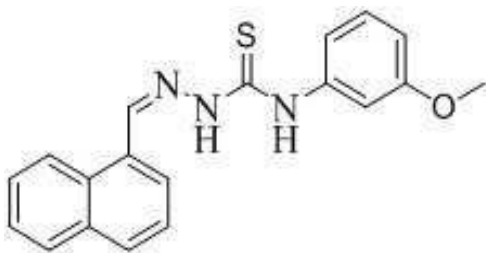


[0129]

[0130] (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-m-톨릴히드라진카보티오아미드((E)-2-(Naphthalen-1-ylmethylene)-N-m-tolylhydrazinecarbothioamide): 수율 86%; 황색 고체; mp 179-181°C; IR(neat); 3352, 3258, 3164, 1585, 1573, 1538, 1508 1412, 1347 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 2.37 (s, 3H, Ar- CH_3), 6.36-6.40 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.51-7.64(m, 3H, Ar-H), 7.91-7.99(m, 3H, Ar-H), 8.40(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-

H), 8.56(s, 1H, Ar-H), 9.17(bs, 1H, NH), 9.50(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $C_{19}H_{17}N_3S$ m/z 319.1143, found 319.1141.

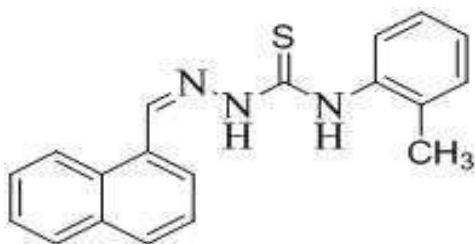
[0131] 실시예 29: 하기 화합물 29의 제조



[0132]

[0133] (E)-N-(3-메톡시페닐)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-N-(3-Methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 89%; 황색 고체; mp 188-190°C; IR(neat): 3191, 3164, 1583, 1504, 1485, 1458, 1378, 1255 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$): δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.89(s, 1H, Ar-H), 6.92-7.09(m, 3H, Ar-H), 7.49-7.62(m, 3H, Ar-H), 7.68-8.01(m, 3H, Ar-H), 8.46(d, $J=8.4Hz$, Ar-H), 8.66(s, 1H, $CH=N$), 9.11(bs, 1H, NH), 9.68(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $C_{19}H_{17}N_3OS$ m/z 335.1092, found 335.1096.

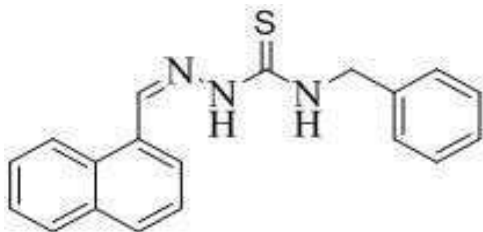
[0134] 실시예 30: 하기 화합물 30의 제조



[0135]

[0136] (E)-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)-N-o-톨릴히드라진카보티오아미드((E)-2-(Naphthalen-1-ylmethylene)-N-o-tolylhydrazinecarbothioamide): 수율 83%; 황색 고체; mp 189-191°C; IR(neat): 3164, 3052, 1567, 1548, 1538, 1531, 1508, 1458, 1416 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$): δ 2.39(s, 3H, CH_3), 7.09-7.21(m, 4H, Ar-H), 7.54-7.66(m, 3H, Ar-H), 7.79-7.99(m, 3H, Ar-H), 8.39 (d, $J=8.4Hz$, 1H, Ar-H), 8.64(s, 1H, $CH=N$), 8.99(bs, 1H, NH), 9.69(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $C_{19}H_{17}N_3S$ m/z 319.1143, found 319.1138.

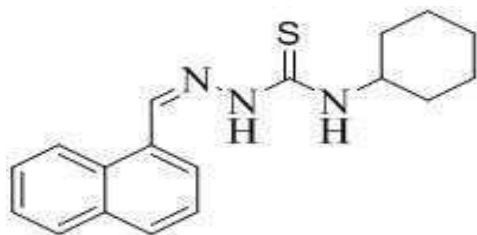
[0137] 실시예 31: 하기 화합물 31의 제조



[0138]

[0139] (E)-N-벤질-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((E)-N-Benzyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 83%; 황색 고체; mp 122-124°C; IR(neat): 3349, 3164, 3002, 1538, 1508, 1497, 1453, 1411, 1364 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$): δ 5.00(s, 2H, NCH_2Ar-H), 7.28-7.60(m, 8H, Ar-H), 7.55(bs, 1H, NH), 7.79-7.89(m, 3H, Ar-H), 8.37(d, $J=8.4Hz$, 1H, Ar-H), 8.62(s, 1H, $CH=N$), 9.99(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: $C_{19}H_{17}N_3S$ m/z 319.1143, found 319.1139.

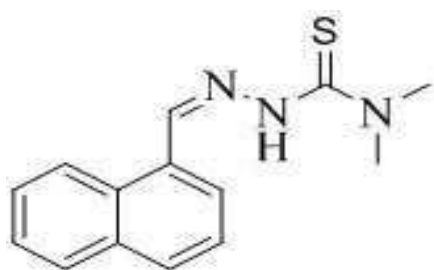
[0140] 실시예 32: 하기 화합물 32의 제조



[0141]

[0142] (Z)-N-사이클로헥실-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-N-Cyclohexyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 황색 고체; mp 184-186°C; IR(neat); 3140, 2993, 2850, 1701, 1538, 1508, 1417, 1392cm⁻¹; ¹H NMR(CDC1₃); δ 1.25-2.15(m, 10H, C₆H₁₀), 4.38(m, 1H, C₆H₁₁), 7.44(bs, 1H, NH), 7.43-7.62(m, 3H, Ar-H), 7.88-7.99(m, 3H, Ar-H), 8.42(d, J=8.4Hz, Ar-H), 8.50(s, 1H, CH=N), 9.38(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: C₁₈H₂₁N₃S m/z 311.1456, found 311.1452.

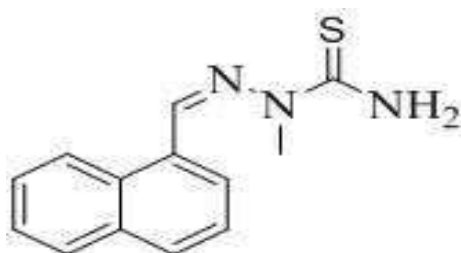
[0143] 실시예 33: 하기 화합물 33의 제조



[0144]

[0145] (Z)-N,N-디메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-N,N-Dimethyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 황색 고체; mp 139-141°C; IR(neat); 3140, 2990, 2852, 1698, 1508, 1444, 1391 cm⁻¹; ¹H NMR(CDC1₃); δ 3.80-3.81(2s, 6H, 2(CH₃)), 7.51-7.63(m, 3H, Ar-H), 7.83-7.97(m, 3H, Ar-H), 8.44(d, J=8.4Hz, 1H, Ar-H), 8.53(s, 1H, CH=N), 9.33(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: C₁₄H₁₅N₃S m/z 257.0987, found 257.0983.

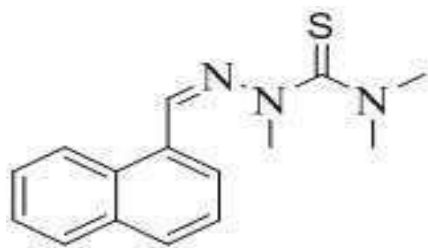
[0146] 실시예 34: 하기 화합물 34의 제조



[0147]

[0148] (Z)-1-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-1-Methyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 황색 고체; mp 121-123°C; IR(neat); 3133, 2995, 2927, 1702, 1628, 1540, 1447cm⁻¹; ¹H NMR(CDC1₃); δ 3.32(s, 3H, CH₃), 7.55-7.76(m, 3H, Ar-H), 7.81-7.95(m, 3H, Ar-H), 8.37(d, J=8.0Hz, 1H), 8.54(s, 1H, CH=N), 9.31(bs, 1H, NH). HRMS calcd for: C₁₃H₁₃N₃S m/z 243.0830, found 243.0826.

[0149] 실시예 35: 하기 화합물 35의 제조



[0150]

[0151]

KOH(0.007 mol, 2당량)와 테트라-n-부틸암모늄브로마이드를 테트라하이드로퓨란 50ml에 넣은 현탁액에, 상기 화합물 33의 (Z)-N,N-디메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드(0.0035mol)와 요오드화메틸(0.0035mol)을 THF에 넣은 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 하룻밤동안 대기조건하에서 교반하였다. 얻어진 여과액을 농축하여 오일을 얻고, 여기에 CH_2Cl_2 (100ml)와 물(100ml)을 첨가하였다. 얻어진 유기상을 황산나트륨으로 건조하여, 증발시키고 나서, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 순수한 화합물 35를 얻었다. 상기 화합물 35의 반응 메카니즘은 다음 반응식 3과 같다.

[0152]

반응식 3



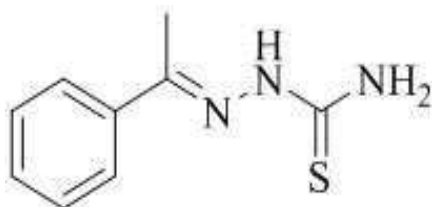
[0153]

[0154]

(Z)-N,N,1-트리메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸렌)히드라진카보티오아미드((Z)-N,N,1-Trimethyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinecarbothioamide): 수율 75 %; 황색 점성 고체; IR (neat); 3341, 3175, 2968, 1621, 1585, 1514, 1484, 1444, 1378 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 3.31(s, 3H, CH_3), 3.80(s, 3H, CH_3), 3.82(s, 3H, CH_3), 7.49-7.61(m, 3H, Ar-H), 7.88-7.94(m, 3H, Ar-H), 7.41(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.53(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). HRMS calcd for: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ m/z 271.1143, found 271.1137.

[0155]

실시예 36: 하기 화합물 36의 제조



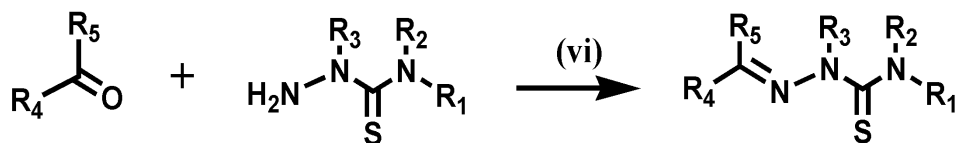
[0156]

[0157]

환류 콘덴서가 구비된 플라스크에서, 티오세미카바자이드 40mmol과 아세트페논 40mmol의 혼합물을, 아세트산 촉매의 존재하에 80ml 에탄올 하에서 반응시켰다. 그리고나서, 상기 혼합물을 하룻밤 동안 환류하고, 실온으로 냉각하였다. 이렇게 획득한 고체를 여과하여, 건조하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 하기 화합물 36을 얻었다. 상기 화합물 36을 수득하는 반응 메카니즘은 하기 반응식 4와 같으며, 이하의 실시예에서 제조하는 화합물 37-48도 하기 반응식 4에 따라 제조하였다.

[0158]

반응식 4



[0159]

(vi) $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}$, reflux

[0160]

(E)-2-(1-페닐에틸리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-Phenylethylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 93%; 백색 고체; mp 167-169 $^\circ\text{C}$; IR(neat); 3370, 3260, 3175, 1644, 1620, 1538, 1505, 1438 cm^{-1} ; ^1H NMR

(CDCl₃); δ 2.83(s, 3H, CH₃), 7.16(bs, 1H, NH), 7.29-7.39(m, 5H, Ar-H), 9.72(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₉H₁₁N₃S m/z 193.0674, found 193.0671.

[0161] 실시예 37: 하기 화합물 37의 제조

[0162]

[0163] (E)-2-(1-p-톨릴에틸리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-p-Tolylethylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 87%; 백색 고체; mp 161-163 °C; IR(neat); 3332, 3173, 2973, 1592, 1537, 1497, 1458, 1420cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 2.47(s, 3H, Ar-CH₃), 2.79(s, 3H, CH₃), 7.18(d, J =8.0Hz, 2H, Ar-H), 7.64(d, J =8.4Hz, 2H, Ar-H), 9.32(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₁₀H₁₃N₃S m/z 207.0830, found 207.0826.

[0164] 실시예 38: 하기 화합물 38의 제조

[0165]

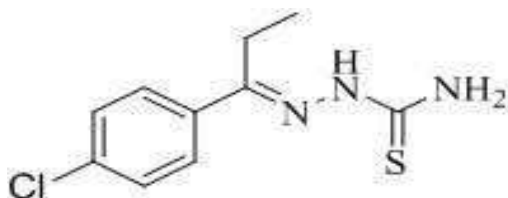
[0166] (E)-2-(1-(4-메톡시페닐)에틸리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-(4-Methoxyphenyl)ethylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 91%; 백색 고체; mp 157-159°C; IR(neat); 3352, 3164, 3002, 1620, 1585, 1537, 1508, 1412, 1347 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 2.80(s, 3H, CH₃), 3.89(s, 3H, OCH₃), 7.13(d, J =8.0Hz, 2H, Ar-H), 7.91(d, J =8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.21(bs, 1H, NH), 9.44(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₉H₁₁N₃S m/z 223.0779, found 223.0773.

[0167] 실시예 39: 하기 화합물 39의 제조

[0168]

[0169] (E)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-p-Tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 87%; 백색 고체; mp 166-168 °C; IR(neat); 3260, 3173, 2973, 1644, 1620, 1584, 1503, 1467cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 1.29(t, J =6.0Hz, 3H, CH₃), 2.47(s, 3H, Ar-CH₃), 2.79(q, J =6.4Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.16(bs, 1H, NH), 7.21(d, J =8.0Hz, 2H, Ar-H), 7.79(d, J =8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.54(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₁₁H₁₅N₃S m/z 221.0987, found 221.0984.

[0170] 실시예 40: 하기 화합물 40의 제조



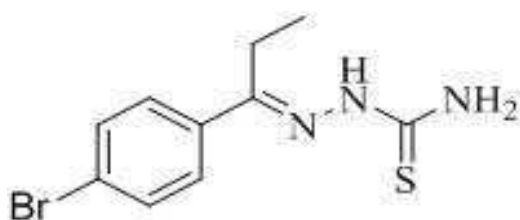
[0171]

[0172]

(E)-2-(1-(4-클로로페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-(4-Chlorophenyl)propylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp 178-180°C; IR(neat); 3352, 3164, 3000, 1585, 1538, 1509, 1485, 1411, 1280cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 1.16(t, J=6.0Hz, 3H, CH₃), 2.81(q, J=6.4Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.19(bs, 1H, NH), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 9.72(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₁₀H₁₂ClN₃S m/z 241.0440, found 241.0435.

[0173]

실시예 41: 하기 화합물 41의 제조



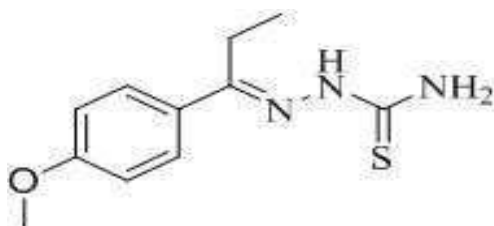
[0174]

[0175]

(E)-2-(1-(4-브로모페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드 ((E)-2-(1-(4-Bromophenyl)propylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp 171-173°C; IR(neat); 3257, 3172, 3001, 1650, 1644, 1594, 1538, 1509, 1483 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 1.14(t, J=5.6Hz, 3H, CH₃), 2.78(q, J=5.6Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.15(bs, 1H, NH), 7.41(d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 9.52(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₁₀H₁₂BrN₃S m/z 284.9935, found 284.9932.

[0176]

실시예 42: 하기 화합물 42의 제조



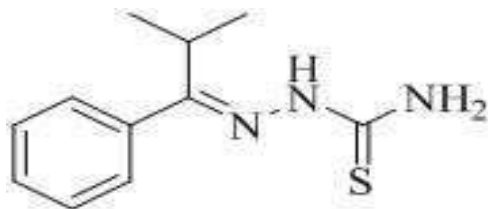
[0177]

[0178]

(E)-N-(4-메톡시페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-N-(4-Methoxyphenyl)-2-(1-p-tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp 114-116°C; IR(neat); 3352, 3165, 3002, 1620, 1573, 1538, 1509, 1412, 1374cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃); δ 1.19(t, J=5.6Hz, 3H, CH₃), 2.46(s, 3H, Ar-CH₃), 2.79(q, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 6.31(bs, 1H, NH), 6.94(d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H), 7.26-7.44(m, 4H, Ar-H), 7.71(d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 8.73(bs, 1H, NH). HRMS calcd for C₁₈H₂₁N₃OS m/z 327.1405, found 327.1400.

[0179]

실시예 43: 하기 화합물 43의 제조



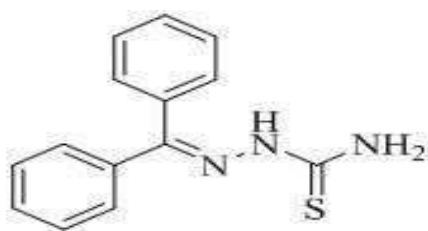
[0180]

[0181]

(E)-2-(2-메틸-1-페닐프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(2-Methyl-1-phenylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 88%; 백색 고체; mp 133-135°C; IR(neat); 3257, 3175, 1644, 1621, 1583, 1531, 1440, 1373 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.16(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.84(m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.20(bs, 1H, NH), 7.13(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.52(m, 3H, Ar-H), 8.42(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ m/z 221.0987, found 221.0984.

[0182]

실시예 44: 하기 화합물 44의 제조



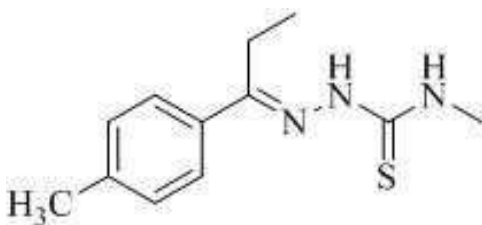
[0183]

[0184]

2-(디페닐메틸렌)히드라진카보티오아미드(2-(Diphenylmethylene) hydrazinecarbothioamide): 수율 90%; 백색 고체; mp 170-172°C; IR(neat); 3352, 3176, 3002, 1584, 1538, 1508, 1412, 1344 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 6.33(bs, 1H, NH), 7.22-7.30(m, 2H, Ar-H), 7.35-7.43(m, 3H, Ar-H), 7.50-7.60(m, 5H, Ar-H), 8.67(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ m/z 255.0830, found 255.0827.

[0185]

실시예 45: 하기 화합물 45의 제조



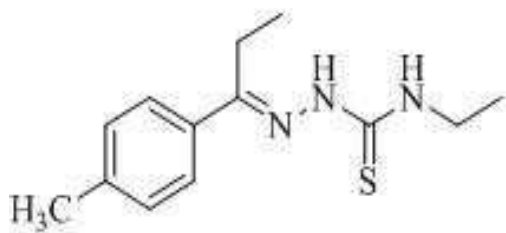
[0186]

[0187]

(E)-N-메틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-N-Methyl-2-(1-p-tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 81%; 백색 고체; mp 146-148°C; IR(neat); 3352, 3165, 2972, 1585, 1538, 1508, 1412, 1346, 1275 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.18(t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.45(s, 3H, Ar-H), 2.74(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.31(s, 3H, NHCH_3), 7.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.60(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.63(bs, 1H, NH), 8.79(s, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ m/z 235.1143, found 235.1139.

[0188]

실시예 46: 하기 화합물 46의 제조



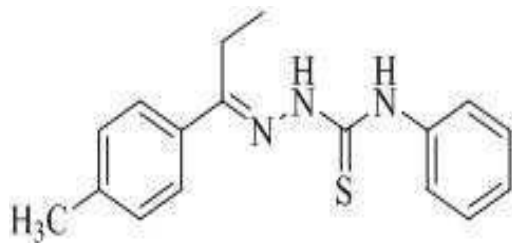
[0189]

[0190]

(E)-N-에틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-N-Ethyl-2-(1-p-tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 86%; 백색 고체; mp 112-114°C; IR(neat); 3331, 3257, 3165, 2973, 1547, 1537, 1496, 1456, 1393 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.08-1.22(m, 6H, 2(CH_3)), 2.40(s, 3H, Ar-H), 2.79(q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 3.46(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H, NHCH_2), 7.26(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.59(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.67(bs, 1H, NH), 8.69(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ m/z 249.1300, found 249.1297.

[0191]

실시예 47: 하기 화합물 47의 제조



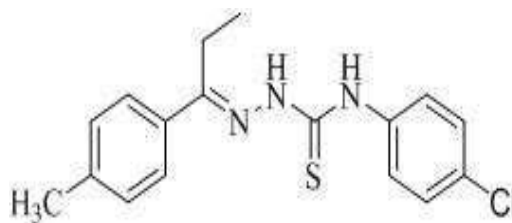
[0192]

[0193]

(E)-N-페닐-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-N-Phenyl-2-(1-p-tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp 117-119°C; IR(neat); 3252, 3175, 2973, 1645, 1623, 1587, 1538, 1444, 1397 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.15(t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.43(s, 3H, Ar- CH_3), 2.78(q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 7.20-7.32(m, 3H, Ar-H), 7.36(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.69(m, 4H, Ar-H), 8.80(bs, 1H, NH), 9.36(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ m/z 297.1300, found 297.1296.

[0194]

실시예 48: 하기 화합물 48의 제조



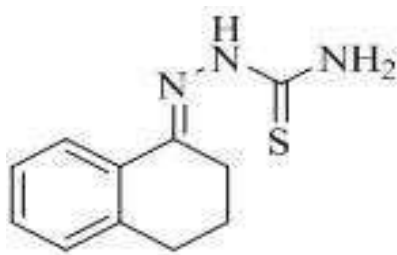
[0195]

[0196]

(E)-N-(4-클로로페닐)-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드((E)-N-(4-Chlorophenyl)-2-(1-p-tolylpropylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 92%; 백색 고체; mp 159-161°C; IR(neat); 3353, 3164, 2975, 1644, 1620, 1573, 1538, 1412, 1374 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.13(t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.39(s, 3H, Ar- CH_3), 2.79(q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, CH_2CH_3), 7.28(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.39(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.64-7.79(m, 4H, Ar-H), 8.74(s, 1H, NH), 9.36(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$ m/z 331.0910, found 331.0908.

[0197]

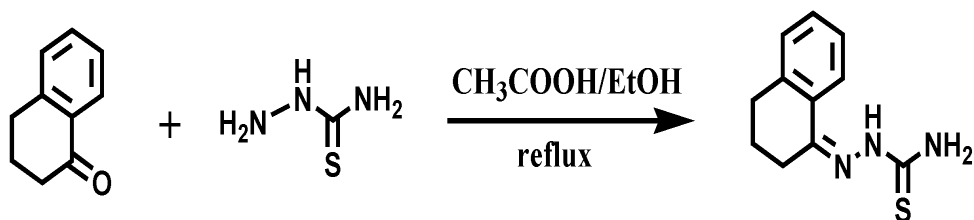
실시예 49: 하기 화합물 49의 제조



[0198]

[0199] 상기 화합물 49를 제조하는 반응 메카니즘은 하기 반응식 5와 같으며, 구체적인 반응 조건은 실시예 36에 기재된 방법과 동일하다.

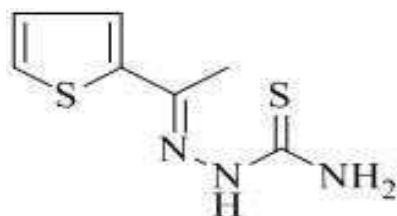
[0200] 반응식 5



[0201]

[0202] (E)-2-(3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-일리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 90 %; 백색 고체; mp 205-207°C; IR(neat); 3351, 3174, 3000, 1650, 1621, 1583, 1503, 1467, 1397 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 1.99(m, 2H), 2.61(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.88(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.38(bs, 1H, NH), 7.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.26(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.32(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.98(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 8.76(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ m/z 219.0830, found 219.0826.

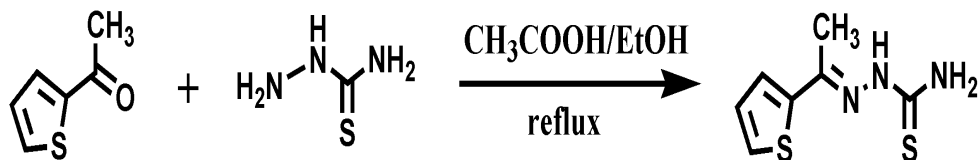
[0203] 실시예 50: 하기 화합물 50의 제조



[0204]

[0205] 상기 화합물 50을 제조하는 반응 메카니즘은 하기 반응식 6과 같으며, 구체적인 반응 조건은 실시예 36에 기재된 방법과 동일하다.

[0206] 반응식 6



[0207]

[0208] (E)-2-(1-(티오펜-2-일)에틸리덴)히드라진카보티오아미드((E)-2-(1-(Thiophen-2-yl)ethylidene)hydrazinecarbothioamide): 수율 90 %; 백색 고체; mp 126-128 °C; IR(neat); 3334, 3174, 2973, 1538, 1505, 1496, 1456, 1419 cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3); δ 2.33(s, 3H, CH_3), 6.37(bs, 1H, NH), 7.05(t, $J=7.6\text{Hz}$, Ar-H), 7.32(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.65(bs, 1H, NH). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S}_2$ m/z 199.0238, found 199.0232.

[0209] 실험예

[0210] cAMP/단백키나제 A를 통한 멜라닌 생성 억제효과의 측정

[0211] 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 가한 세포주 멜라노마(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). 상기한 모든 합성된 유도체들은 하기 표 1에 나타낸 바와 같이 멜라노마 B16 세포주에서의 멜라닌 형성에 대한 이들의 억제 활성을 테스트하였다. 본 실험예에서 티로시나아제 자체를 이용하지 않은 이유는 이들 억제제가 멜라닌 형성을 감소시키는데 그 목적이 있기 때문이다. 알파-멜라노사이트 자극 호르몬과 함께 상기한 실시예들에서 제조된 화합물들을 동시에 처리한 후 생성된 멜라닌의 양과, 실시예들의 화합물을 처리하지 않은 경우 생성된 멜라닌 양을 비교하여 하기 수식에 의해 멜라닌 생성 저해효과를 계산하였다.

수학식 1

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

[0212]

[0213] 상기 수학식에서,

[0214] M_c 는 알파-멜라노사이트 자극 호르몬만을 첨가한 대조군의 멜라닌 생성 양이고;

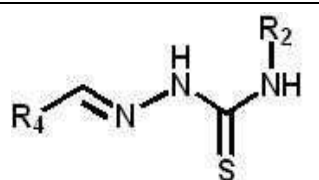
[0215] M_o 는 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하지 않고 배양한 세포주의 멜라닌 생성양이며,

[0216] M_i 는 실시예를 통해 수득한 화합물 1~50과 알파-멜라노사이트 자극 호르몬이 첨가된 시험군의 멜라닌 생성 양을 나타낸다.

[0217] 보다 구체적으로, 세포주 멜라노마(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(최종농도 1nM)과 실시예에서 제조한 유도체(화합물 1~50 중 하나)를 다양한 시료농도(10 μM, 5 μM, 3 μM, 1 μM, 0.5 μM, 또는 0.05 μM)로 동시에 처리하고 3일간 추가로 배양한 다음 배지로 방출된 멜라닌의 양을 파장 405nm에서의 흡광도 측정을 통하여 정량하였다. 본 발명에 의한 모든 화합물들은 본 실시예의 측정 농도에서 B16 세포의 성장을 억제하지 않아 세포 독성이 없음을 확인할 수 있었다.

[0218] 10% 소태반 혈청을 함유한 DMEM 배지에서 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하지 않고 3일간 배양한 세포주 멜라노마(melanoma) B16은 59±1 μg/ml의 멜라닌을 방출하였고, 동일한 배지에 알파-멜라노사이트 자극 호르몬을 첨가하였을 때는 156±2 μg/ml의 멜라닌을 방출하였다. 한편, 동일한 실험 모델에서 알부틴과 코직산의 50% 저해 농도 결과는 각각 151 μM 및 263 μM 이었으며, 이는 본 발명에 따른 벤즈알데하이드 티오세미카바존 유도체가 억제 효능이 우수함을 알 수 있다. 본 발명의 티오세미카바존 화합물들(화합물 1~50)의 멜라노마 B16 세포에서의 멜라닌 생성에 대한 억제 활성은 다음 표 1 내지 표 3과 같다.

표 1

					
화합물 번호	R ₄	R ₂	10 μM에서의 억 제율	^{a)} IC ₅₀ (μM)	^{b)} Clog P
1	Phenyl	H	<10	>10	1.865
2	4-Me-phenyl	H	64	6.8	2.364
3	4-Et-phenyl	H	100	3.4	2.893

[0219]

4	4-t-Butyl-phenyl	H	100	2.7	3.691
5	3-Me-phenyl	H	100	2.8	2.364
6	2-Me-phenyl	H	100	3.4	2.364
7	2-Cl-phenyl	H	100	1.4	2.802
8	3-Cl-phenyl	H	94	2.4	2.802
9	4-Cl-phenyl	H	92	4.2	2.802
10	2-OMe-phenyl	H	52	16.1	1.920
11	3-OMe-phenyl	H	40	15.4	1.920
12	4-OMe-phenyl	H	42	15.1	1.920
13	2-OH-phenyl	H	24	21	1.198
14	3-OH-phenyl	H	28	24	1.198
15	4-OH-phenyl	H	53	17.5	1.198
16	Cyclohexyl	H	81	3.4	1.987
17	4-t-Bu-phenyl	Phenyl	100	1.7	5.786
18	4-t-Bu-phenyl	Me	84	5.6	3.697
19	Naphthalene-1-yl	H	100	1.1	3.039
20	Pyridin-4-yl	H	15	>30	1.088
21	2-Et-phenyl	H	100	2.7	2.899
코직산				261	-
일부틴				151	-
a) IC ₅₀ 값은 3~5회의 독립적인 실험에서 얻은 평균값임.					
b) Clog P 값은 Chemdraw 11.0V에 의해 계산됨.					

[0220]

벤즈알데하이드 티오세미카바존(화합물 1, 10 μ M에서 10% 미만 억제율, IC₅₀ >10 μ M, Clog P=1.865)은 본 발명 자들에 의해 수행된 생검정에 의해서는 어떠한 활성도 나타내지 않았으나, para-메틸 치환된 유사체(화합물 2, 10 μ M에서 64% 억제율, IC₅₀=6.8 μ M, Clog P=2.364)는 높은 억제 활성을 보여주었다. 흥미롭게도, para- 위치에서 소수성을 증가시켰을 때, 벤즈알데하이드 티오세미카바존 유사체, 즉, (E)-2-(4-에틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 3, 10 μ M에서 100% 억제율, IC₅₀=3.4 μ M, Clog P=2.893) 및 (E)-2-(4-tert-부틸벤질리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 4, 10 μ M에서 100% 억제율, IC₅₀=2.7 μ M, Clog P=2.893)는 상기한 바와 같이 100%의 억제율을 보여주었다. 이 외에도 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 17, 화합물 19 및 화합물 21이 10 μ M에서 100%의 억제율을 보였고, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 16, 화합물 18은 80% 이상의 억제율을 보였다.

표 2

						
화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₃	3 μ M에서의 억 제율	a) IC ₅₀ (μ M)	b) Clog P
22	-H	-CH ₃	-H	94	2.00	3.045
23	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	>100	1.10	3.574
24	-H	-Ph	-H	>100	0.50	5.314
25	-H	-Ph(4-CH ₃)	-H	>100	0.58	5.633
26	-H	-Ph(4-Cl)	-H	92.0	1.90	5.847
27	-H	-Ph(4-OCH ₃)	-H	99.0	0.86	5.503
28	-H	-Ph(3-CH ₃)	-H	>100	0.45	5.633
29	-H	-Ph(3-OCH ₃)	-H	97.0	0.83	5.503

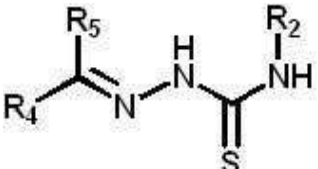
[0221]

30	-H	-Ph(2-CH ₃)	-H	>100	0.49	5.633
31	-H	-CH ₂ Ph	-H	>100	0.27	4.993
32	-H	-Cyclohexyl	-H	>100	<0.30	5.076
33	-CH ₃	-CH ₃	-H	>100	0.28	3.401
34	-H	-H	-CH ₃	87.0	1.60	2.925
35	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	26.0	8.60	3.973
코직산					261	-
일부틴					151	-
a) IC ₅₀ 값은 3~5회의 독립적인 실험에서 얻은 평균값임.						
b) Clog P 값은 Chemdraw 11.0V에 의해 계산됨.						

[0222]

또한, 상기 표 2를 통해 알 수 있는 바와 같이, 나프트알데히드와, 다양한 치환기를 갖는 티오세미카바자이드로부터 유도된 티오세미카바존 화합물들 **22~35**는, 그 농도 3 μM에서의 억제율이 87% 이상이고, IC₅₀이 모두 2.0 μM 이하로서 멜라닌 색소의 과형성에 대하여 매우 우수한 억제 활성을 나타내었다.

표 3

						
화합물 번호	R ₂	R ₄	R ₅	3 μM에서의 억제율	a) IC ₅₀ (μM)	b) Clog P
36	-H	-Ph	-CH ₃	65	2.30	2.401
37	-H	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₃	>100	0.84	2.900
38	-H	-Ph(4-OCH ₃)	-CH ₃	54	2.70	2.621
39	-H	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₂ CH ₃	56	2.6	3.429
40	-H	-Ph(4-Cl)	-CH ₂ CH ₃	52	2.9	3.727
41	-H	-Ph(4-Br)	-CH ₂ CH ₃	81	2.0	3.877
42	-H	-Ph(4-OCH ₃)	-CH ₂ CH ₃	52	4.0	3.150
43	-H	-Ph	-CH(CH ₃) ₂	58	3.7	3.239
44	-H	-Ph	-Ph	32	4.9	4.102
45	-CH ₃	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₂ CH ₃	82	2.0	3.315
46	-CH ₂ CH ₃	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₂ CH ₃	93	1.9	3.844
47	-Ph	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₂ CH ₃	>100	0.79	5.099
48	-Ph(4-Cl)	-Ph(4-CH ₃)	-CH ₂ CH ₃	68	2.0	5.283
49	-H	3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one		78	2.3	2.945
50	-H	thiophen	-CH ₃	38	6.1	2.181
코직산					261	-
알부틴					151	-
a) IC ₅₀ 값은 3~5회의 독립적인 실험에서 얻은 평균값임.						
b) Clog P 값은 Chemdraw 11.0V에 의해 계산됨.						

[0224] 상기 표 3에서 확인되는 바와 같이, 방향족케톤화합물, 즉, 페닐메틸케톤, 페닐에틸케톤, 페닐이소프로필케톤 또는 디페닐케톤 화합물이나, 페닐메틸(에틸)케톤의 페닐기가 para-위치에 알킬, 할로젠, 또는 알콕시를 치환기로 갖는 케톤화합물을, 티오세미카바자이드와 반응시켜 합성한 티오세미카바존 유도체 36~48도 멜라닌 색소의 과형성에 대하여 우수한 억제 활성을 나타내었다. 특히, (E)-2-(1-p-톨릴에틸리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 37, 3 μM에서의 억제율이 100%초과, IC₅₀=0.84 μM, Clog P=2.900), (E)-2-(1-(4-브로모페닐)프로필리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 41, 3 μM에서의 억제율이 81%, IC₅₀=2.0 μM, Clog P=3.877), (E)-N-메틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 45, 3 μM에서의 억제율이 82%, IC₅₀=2.0 μM, Clog P=3.315), (E)-N-에틸-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 46, 3 μM에서의 억제율이 93%, IC₅₀=1.9 μM, Clog P=3.844), (E)-N-페닐-2-(1-p-톨릴프로필리덴)히드라진카보티오아미드(화합물 47, 3 μM에서의 억제율이 100% 초과, IC₅₀=0.79 μM, Clog P=5.099)는, 멜라닌 색소의 과형성에 대하여 매우 우수한 억제 활성을 나타내었다.

[0225] **제형예 1 : 영양크림의 조제**

[0226] 하기 표 4와 같은 조성으로 화합물 1~50 중의 하나가 유효성분으로 함유된 영양크림을 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 4

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 5	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

[0228] **제형예 2 : 유연화장수의 조제**

[0229] 하기 표 5과 같은 조성으로 화합물 1 ~ 50 중의 하나가 유효성분으로 함유된 유연화장수를 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 5

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 5	0.2
초산 토크페롤	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

[0231] **제형예 3 : 팩의 조제**

[0232] 하기 표 6과 같은 조성으로 화합물 1 ~ 50 중의 하나가 유효성분으로 함유된 팩을 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 6

[0233]

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 5	0.5
폴리비닐알코올	15.0
에탄올	10.0
글리세린	5.0
폴리옥시에틸렌올레일에틸	1.0
방부제, 향, 색소, pH 조절제	적량
정제수	up to 100

[0234]

제형예 4 : 연고의 조제

[0235]

하기 표 7과 같은 조성으로 화합물 1 ~ 50 중의 하나가 유효성분으로 함유된 연고를 통상의 방법에 따라 조제하였다.

표 7

[0236]

성분명	첨가량 (중량%)
화합물 5	1.0
디에틸세바케이트	8.0
경납	5.0
폴리옥시에틸렌올레일에테르 포스페이트	6.0
파라옥시안식향산에스테르	적량
바셀린	up to 100

[0237]

피부 자극 시험

[0238]

폐쇄 첩포 시험방법으로 건강한 남녀 20명을 대상으로 24시간 동안 상기 제형예 1의 영양크림의 피부자극 정도를 확인한 바, 대상자 모두에게서 특이한 자극반응이 발생되지 않았다.