



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0104218
(43) 공개일자 2017년09월15일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 275/26 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)
C07C 273/16 (2006.01) C07C 275/30 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07C 275/26 (2013.01)
A61K 31/17 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0026926
(22) 출원일자 2016년03월07일
심사청구일자 2016년03월07일</p> | <p>(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
정상현
대전광역시 유성구 가정로 65, 102동 804호 (신성동, 두레아파트)</p> <p>김상겸
대전광역시 유성구 상대로 17, 309동 902호(상대동, 도안신도시 한라비발디 아파트)</p> <p>므니캄, 마노즈
인도 641 017 코임바토레 바다마두라이 V.S.K 나가르 백사이트 디팜 가든스 발라지 나가르 사이트 NO. 11</p> <p>(74) 대리인
특허법인 공간</p> |
|--|--|

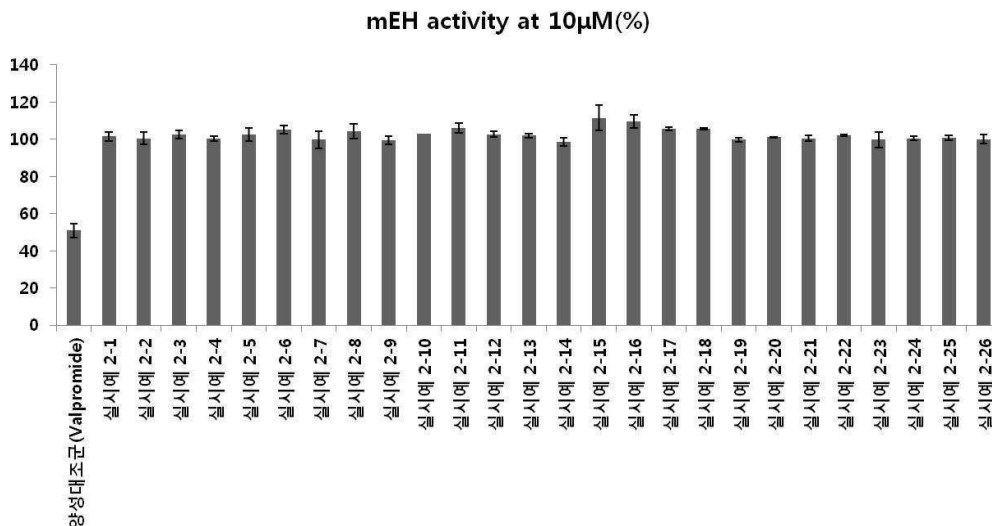
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 1,3-이치환유레아 유도체 화합물은 sEH의 억제 활성이 우수하여 EET가 DHET로 대사되는 과정을 효과적으로 막을 수 있어, 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 273/16 (2013.01)

C07C 275/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소사업

연구과제명 심혈관계 질환 치료제 개발 기반연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

연구기간 2009.09.01 ~ 2018.08.31

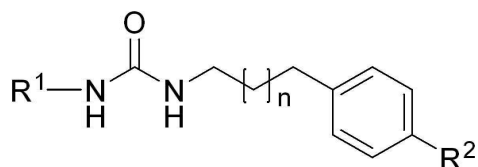
명세서

청구범위

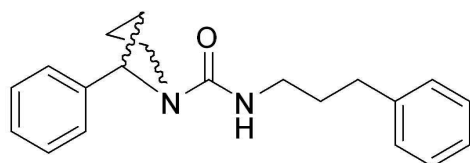
청구항 1

하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,3-이치환우레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1에서,

R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}이고;

R^2 는 수소 또는 NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬로 치환가능)이며;

n 은 1 또는 2의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}이고;

R^2 는 수소 또는 SO_2NH_2 이며,

n 은 1 또는 2의 정수인 화학식 1로 표시되는 1,3-이치환우레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물은,

1-벤질-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 1);

1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 2);

1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(4-페닐부틸)유레아(화합물 3);

1-(4-페닐부틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 4);

(*S*)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 5);

(*R*)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 6);

(*S*)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 7);

(*R*)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 8);

(*S*)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 9);

(*R*)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 10);

(*S*)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 11);

(*R*)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 12);

(*S*)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 13);

(*R*)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 14);

(*S*)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 15);

(*R*)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 16);

(*S*)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 17);

(*R*)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 18);

(*S*)-2-페닐-*N*-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 19);

(*R*)-2-페닐-*N*-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 20);

(*S*)-1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 21);

1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 22);

(*S*)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 23);

(*R*)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 24);

(*S*)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 25); 및

(*R*)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 26);

으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항의 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 심혈관 질환은 고혈압, 허혈성 심장질환, 관상동맥질환, 협심증, 심근경색증, 심부전, 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 부정맥으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 노인 인구의 증가 및 서구화된 식습관 등의 요인으로 인해 심혈관 질환이 급격히 증가하고 있으며, 인류의 삶의 질을 결정하는 주요 화두로 대두되고 있다. 심혈관 질환은 심장과 주요 동맥에 발생하는 질환을 말하며, 주요 질환으로는 고혈압, 허혈성 심장질환, 관상동맥질환, 협심증, 심근경색증, 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 부정맥 등이 있다. 2013년 통계청에서 발표한 바에 의하면, 최근 10년간 사망원인으로서 암에 이어 심혈관 질환의 사망률이 가장 높았으며, 연령이 높을수록 급증하는 경향을 나타냈다. 즉, 빠르게 진행되고 있는 인구 고령화와 함께 심혈관 질환은 꾸준히 증가할 것으로 예상되므로, 부작용이 없거나 또는 적은 심혈관 질환의 새로운 치료제 개발이 요구된다.

[0003] 가용성 에폭사이드 히드롤라아제(sEH, soluble epoxide hydrolase)는 아라키돈산(Spector, A. A., 2009), 리놀레산(Moghaddam, M. F. et al., 1997) 및 기타 지질 에폭사이드(lipid epoxides; Carroll, M. A. et al., 2000)와 같은 내인성 화학 매개 물질(endogenous chemical mediators)의 대사작용에 중요한 역할을 담당하며, 에폭시에이코사트리엔산(EET, epoxyeicosatrienoic acid)은 sEH에 의해 빠르게 디히드록시에이코사트리엔산(DHETs, dihydroxyeicosatrienoic acids)으로 대사되어 불활성화 된다(Capdevila, J. H. et al., 2000).

[0004] EET는 아라키돈산이 사이토크롬 P450(cytochrome P450) 경로의 에폭시게나아제(epoxygenase)에 의해 생성되는 정보전달 물질이며, 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET 및 14,15-EET의 4가지 구조 이성질체가 존재하고, 상기 EETs는 혈관확장(vasodilation), 항염증(anti-inflammation), 혈소판 응집억제(anti-platelet aggregation)의 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(Spiecker, M. et al., 2006).

[0005] 따라서 sEH의 억제 활성화는 EET가 DHETs로 대사되는 과정을 막는 효과적인 방법이고, sEH 억제제는 심혈관 질환의 치료를 위한 새로운 타겟이 될 수 있으며, 이와 관련된 연구가 진행 중에 있다(Yu, Z. et al., 2000; Imig, J. D. et al., 2002; Zhao, X. et al., 2004; Shen, H. C. et al., 2012; Marino JP, Jr., 2009; Gross, G. J. et al., 2009; Chiamvimonvat, N. et al., 2007; Imig, J. D., 2006).

[0006] 유레아 유도체의 구조에 따르면, sEH 활성 부위의 잔기 사이에 수소 결합 및 염다리를 형성하여, sEH 효소에 의해 개방되는 에폭사이드 환의 반응부위와 유사한 구조를 이루므로(Argiriadi, M. A. et al., 1999), 1,3-이치환유레아는 sEH를 억제하는 강력한 약물작용단(pharmacophore) 중 하나이다. 미국등록특허 제6150415호에는 1,3-이치환유레아, 카바메이트 및 아마이드가 강력하고 안정한 sEH 억제제임을 보고하였으며, 이 외에도 선행문헌[Yu, Z., et al., 2000; Morisseau, C., et al., 1999; Newman, J. W., et al., 2001]을 참고하면 sEH를 효과적으로 억제하는 억제제에 대해 개시된 바 있다. 그러나, 수많은 합성 유레아 유도체 화합물이 강력한 효소 저해제로 보고되었음에도 불구하고, 유레아 지지체(scaffold)의 거울상 이성질 선택성(enantioselectivity)에 대한 연구는 미미하므로, 구조적 특이성에 따른 효소 활성의 저해 여부에 대한 연구가 요구된다.

[0007] 1,3-이치환유레아 유도체 화합물과 관련된 선행문헌으로서, 한국공개특허 한국공개특허 제10-2009-0064480호 및 한국공개특허 제10-2008-0109846호에는 가용성 에폭사이드 히드롤라아제의 억제 활성을 갖는 유레아 유도체 화합물에 대해 개시된 바 있으나, 본 발명의 입체이성질체를 포함하는 1,3-이치환유레아 유도체 및 이를 포함하는 심혈관 질환의 치료용 조성물에 대해서는 아직까지 개시된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2009-0064480호(가용성 에폭시드 히드롤라아제 억제제로서의 페닐우레아 화합물, 2009년 06월 18일, 공개)
- (특허문헌 0002) 한국공개특허 제10-2008-0109846호(고혈압, 염증 및 다른 질병의 치료를 위한 용해성 에폭사이드 하이드롤라제의 억제자로서 피페리딘, 인돌릴, 피리니딜, 모폴리닐 및 벤지미다졸릴 우레아 유도체, 2008년 12월 17일, 공개)
- (특허문헌 0003) 미국등록특허 제6150415호(Epoxyde hydrolase complexes and methods therewith, 2000년 11월 21일, 등록)

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) Argiriadi, M. A. et al., Detoxification of environmental mutagens and carcinogens: structure, mechanism, and evolution of liver epoxide hydrolase, Proc Natl Acad Sci USA., 96(19), 10637-10642, 1999.
- (비특허문헌 0002) Capdevila, J. H. et al., Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation: Molecular and functional properties on the arachidonate monooxygenase, J Lipid Res, 41(2), 163-181, 2000.
- (비특허문헌 0003) Carroll, M. A. et al., A new class of lipid mediators: Cytochrome P450 arachidonate metabolites, Thorax, 55, 13-16, 2000.
- (비특허문헌 0004) Chiamvimonvat, N. et al., The soluble epoxide hydrolase as a pharmaceutical target for hypertension, J Cardiovasc Pharmacol., 50(3), 225-237, 2007.
- (비특허문헌 0005) Enayetallah, A. E. et al., Distribution of soluble epoxide hydrolase, cytochrome P450 2C8, 2C9 and 2J2 in human malignant neoplasms, J Mol Histol., 37(3-4), 133-141, 2006.
- (비특허문헌 0006) Gross, G. J. et al., Nithipatikom K. Soluble epoxide hydrolase: A new target for cardioprotection, Curr Opin Investig Drugs., 10(3), 253-258, 2009.
- (비특허문헌 0007) Imig, J. D. et al., Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension, Hypertension, 39, 690-694, 2002.
- (비특허문헌 0008) Imig, J. D., Cardiovascular therapeutic aspects of soluble epoxide hydrolase inhibitors, Cardiovasc Drug Rev., 24(2), 169-188, 2006.
- (비특허문헌 0009) Marino JP, Jr., Soluble epoxide hydrolase, a target with multiple opportunities for cardiovascular drug discovery, Curr Top Med Chem., 9(5), 452-463, 2009.
- (비특허문헌 0010) Moghaddam, M. F. et al., Bioactivation of leukotoxins to their toxic diols by epoxide hydrolase, Nat Med., 3(5), 562-566, 1997.
- (비특허문헌 0011) Morisseau, C. et al., Potent urea and carbamate inhibitors of soluble epoxide hydrolases, Proc Natl Acad Sci USA., 96(16), 8849-8854, 1999.
- (비특허문헌 0012) Newman, J. W. et al., Evaluation of fish models of soluble epoxide hydrolase inhibition, Environ Health Perspect., 109(1), 61-66, 2001.
- (비특허문헌 0013) Shen, H. C. et al., Discovery of Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase: A Target with Multiple Potential Therapeutic Indications, J Med Chem., 55(5), 1789-1808, 2012.
- (비특허문헌 0014) Spector, A. A., Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway, J Lipid Res., 50, 52-56, 2009.
- (비특허문헌 0015) Spiecker, M. et al., Cytochrome P450 Epoxygenase CYP2J2 and the Risk of Coronary Artery Disease, Trends Cardiovasc Med., 16(6), 204-208, 2006.
- (비특허문헌 0016) Yu, Z. et al., Soluble epoxide hydrolase regulates hydrolysis of vasoactive

epoxyeicosatrienoic acids, Circ Res., 87(11), 992-998, 2000.

(비특허문헌 0017) Zhao, X. et al., Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage, J Am Soc Nephrol., 15(5), 1244-1253, 2004.

발명의 내용

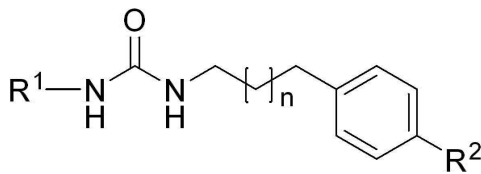
해결하려는 과제

본 발명의 목적은 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

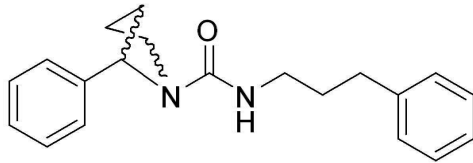
과제의 해결 수단

본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1에서,

R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , $NR' R''$, $NHSO_2CH_3$ 또는 $SO_2NR' R''$ (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , $NR' R''$, $NHSO_2CH_3$ 또는 $SO_2NR' R''$ (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , $NR' R''$, $NHSO_2CH_3$ 또는 $SO_2NR' R''$ (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}이고;

R^2 는 수소 또는 NO_2 , $NR' R''$, $NHSO_2CH_3$ 또는 $SO_2NR' R''$ (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬로 치환가능)이며;

n 은 1 또는 2의 정수이다.

바람직하게는 상기 화학식 1에 있어서,

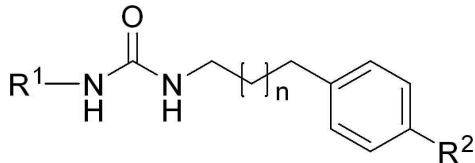
R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나

프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C₁-C₅알킬, C₁-C₅알콕시로 치환가능}이고;

- [0022] R²는 수소 또는 SO₂NH₂이며,
- [0023] n은 1 또는 2의 정수인 화학식 1로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0024] 또한, 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면,
- [0025] 1-벤질-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 1);
- [0026] 1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 2);
- [0027] 1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(4-페닐부틸)유레아(화합물 3);
- [0028] 1-(4-페닐부틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 4);
- [0029] (S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 5);
- [0030] (R)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 6);
- [0031] (S)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 7);
- [0032] (R)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 8);
- [0033] (S)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 9);
- [0034] (R)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 10);
- [0035] (S)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 11);
- [0036] (R)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 12);
- [0037] (S)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 13);
- [0038] (R)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 14);
- [0039] (S)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 15);
- [0040] (R)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 16);
- [0041] (S)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 17);
- [0042] (R)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 18);
- [0043] (S)-2-페닐-N-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 19);
- [0044] (R)-2-페닐-N-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 20);
- [0045] (S)-1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 21);
- [0046] 1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 22);
- [0047] (S)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 23);
- [0048] (R)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 24);
- [0049] (S)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 25); 및
- [0050] (R)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 26)이다.
- [0051] 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 허혈성 심장질환, 관상동맥질환, 협심증, 심근 경색증, 심부전, 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 부정맥으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0052] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

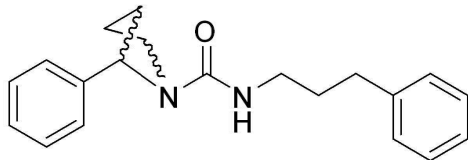
[0053] 본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0054] [화학식 1]



[0055]

[0056] [화학식 2]



[0057]

[0058] 상기 화학식 1에서,

[0059] R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시, CO_2H , NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬)로 치환가능}이고;

[0060] R^2 는 수소 또는 NO_2 , NR' R'' , $NHSO_2CH_3$ 또는 SO_2NR' R'' (R' 및 R'' 은 각각 수소 또는 C_1 - C_5 알킬로 치환가능)이며;

[0061] n 은 1 또는 2의 정수이다.

[0062] 본 발명의 1,3-이치환유레아 유도체 화합물 또는 이의 광학이성질체는 R품과 S품으로 각각 선택적으로 합성하는 것이 가능하며, 또한, R품과 S품이 모두 포함되어 있는 라세미 화합물도 선택적으로 합성할 수 있으므로, 상기 용어 “1,3-이치환유레아 유도체 화합물 또는 이의 광학이성질체”는 각각 R품, S품 또는 라세미 화합물의 형태를 포함한다.

[0063] 상기 용어 “알킬”은 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화탄화수소기를 말하며, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, n -부틸, 이소부틸, $tert$ -부틸, 1-메틸프로필 등이 있다.

[0064] 상기 용어 “알콕시”는 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소가 결합된 산소기를 말하며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, n -부톡시, $tert$ -부톡시, 1-메틸프로폭시 등이 있다.

[0065] 바람직하게는 상기 화학식 1에 있어서,

[0066] R^1 은 각각 독립적으로 하나 이상의 C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_6 알킬-페닐{알킬은 히드록시알킬로 치환가능하며, 페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_4 - C_{10} 시클로알킬-페닐{페닐은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}, C_1 - C_6 알킬-시클로알킬, C_1 - C_6 알킬-나프틸{나프틸은 하나 이상의 수소, 할로젠, 히드록시, C_1 - C_5 알킬, C_1 - C_5 알콕시로 치환가능}이고;

[0067] R^2 는 수소 또는 SO_2NH_2 이며,

[0068] n 은 1 또는 2의 정수인 화학식 1로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

- [0069] 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면,
- [0070] 1-벤질-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 1);
- [0071] 1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 2);
- [0072] 1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(4-페닐부틸)유레아(화합물 3);
- [0073] 1-(4-페닐부틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 4);
- [0074] (S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 5);
- [0075] (R)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 6);
- [0076] (S)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 7);
- [0077] (R)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 8);
- [0078] (S)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 9);
- [0079] (R)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 10);
- [0080] (S)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 11);
- [0081] (R)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 12);
- [0082] (S)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 13);
- [0083] (R)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 14);
- [0084] (S)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 15);
- [0085] (R)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 16);
- [0086] (S)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 17);
- [0087] (R)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)유레아(화합물 18);
- [0088] (S)-2-페닐-N-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 19);
- [0089] (R)-2-페닐-N-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 20);
- [0090] (S)-1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 21);
- [0091] 1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 22);
- [0092] (S)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 23);
- [0093] (R)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 24);
- [0094] (S)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 25); 및
- [0095] (R)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포아마이드(화합물 26)이다.
- [0096] 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 1,3-이치환유레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 허혈성 심장질환, 관상동맥질환, 협심증, 심근 경색증, 심부전, 동맥경화증, 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 부정맥으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0097] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화 될 수 있다. “약학적으로 허용 가능”이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0098] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자

일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수용성제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 1,3-이치환우레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0099] 본 발명에 개시된 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0100] 본 발명은 1,3-이치환우레아 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 1,3-이치환우레아 유도체 화합물은 sEH의 억제 활성이 우수하여 EET가 DHET로 대사되는 과정을 효과적으로 막을 수 있어, 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0101] 도 1은 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-26에 대한 mEH의 활성을 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0103] <실시예 1. 1,3-이치환우레아 유도체 화합물의 합성>

[0104] 본 발명의 1,3-이치환우레아 유도체 화합물 1 내지 26을 제조하기 위한 방법은 하기와 같으며, 먼저, 하기 반응식 1 및 2를 참고하여, 본 발명의 1,3-이치환우레아 유도체 화합물 1 내지 22를 제조하였다.

[0105] 화합물 1, 2, 5 내지 12를 제조하기 위해 하기 반응식 1을 참고하면, 먼저 아세토나이트릴(acetonitrile, 5ml)에 아민(0.710mmol)과 3-페닐프로필 이소시아네이트(3-phenylpropyl isocyanate, 0.645mmol)를 더하여 상온에서 8시간 동안 교반하였다. 이후, 에틸아세테이트와 물층으로 분리한 다음, 유기 층만 취하여 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조 및 감압 농축시켜 생성된 조생성물로부터 컬럼 크로마토그래피를 실시함으로써 화합물 1, 2, 5 내지 12를 얻었다.

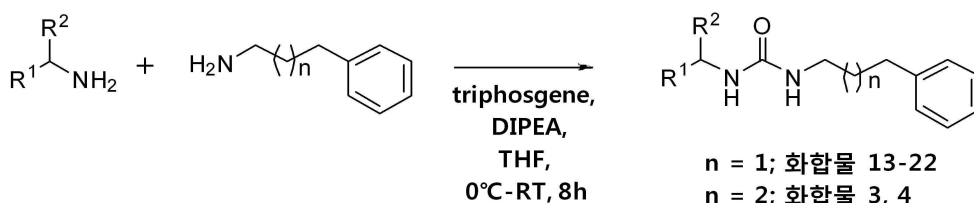
[0106] [반응식 1]



[0107]

[0108] 다음으로, 화합물 3, 4, 13 내지 22을 제조하기 위해 하기 반응식 2를 참고하였다. 먼저 THF에 트리포스젠(triphosgene, 1.41 mmol)이 용해된 차가운 상태의 용액에, 아민(3.52mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA, *N,N*-diisopropylethylamine, 7.04mmol)을 0℃ 조건에서 더하여 30분간 교반한 다음 페닐알킬아민(phenylalkylamine, 3.52mmol, 을 혼합하였다. 이후, 상온에서 8시간 동안 교반하고 반응을 끝낸 후, 물을 추가한 다음 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조 및 감압 농축시키고 획득한 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 3, 4, 13 내지 22를 얻었다.

[0109] [반응식 2]



[0110]

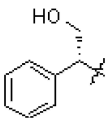
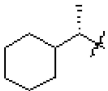
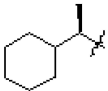
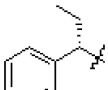
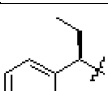
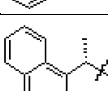
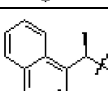
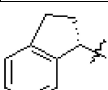
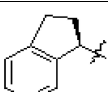
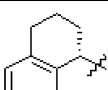
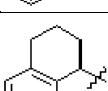
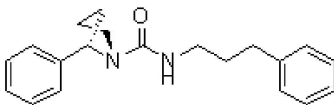
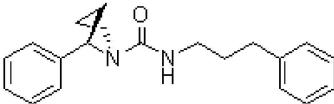
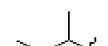
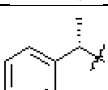
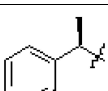
[0111] 유레아 유도체에 설포아마이드가 치환된 화합물 23 내지 26의 경우, 하기 반응식 3을 참고하여, 중간체 I, II, III 및 IV를 순차적으로 제조한 다음, 상기 화합물 3, 4, 13 내지 22의 합성과정과 동일한 조건으로 진행함으로써 최종적으로 화합물 23 내지 26을 얻을 수 있었다.

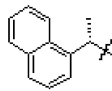
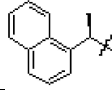
[0112] ① 중간체 I (2,2,2-trifluoro-N-(3-phenylpropyl)acetamide) 화합물의 제조 : 염화메틸렌(methylene chloride, 10ml)에 3-페닐프로필아민(6.20mmol)이 용해된 차가운 상태의 용액에, 트리에틸아민(9.30mmol)을 0℃ 조건에서 더하여 2분간 반응한 후, TFAA(trifluoroacetic anhydride, 9.30mmol)를 추가하여 3시간 동안 상온에서 교반하였다. TLC로 반응을 확인하여 반응이 끝나면, 물을 더하여 반응을 종결한 다음, 염화메틸렌으로 추출하여 유기 층을 농축함으로써 중간체 I 이 포함된 조생성물을 획득할 수 있었으며, 추가 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0113] ② 중간체 II (4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propyl)benzene-1-sulfonylchloride) 화합물의 제조 : 차가운 상태의 클로로황산(chlorosulfuric acid, 2ml)용액에 염화메틸렌(2ml)에 용해된 중간체 I 화합물(3.33mmol)을 0℃에서 천천히 더하여 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인하여 반응이 끝나면, 교반 속도를 증가시키면서 분쇄된 얼음을 천천히 주입하였다. 모든 얼음이 녹으면, 반응물을 염화메틸렌으로 추출 및 농축하여 중간체 II가 포함된 조생성물을 획득하였으며 이를 다음 반응에 사용하였다.

[0114] ③ 중간체 III (2,2,2-trifluoro-N-(3-(4-sulfamoylphenyl)propyl)acetamide) 화합물의 제조 : 염화메틸렌(10ml)에 용해된 제조된 중간체 II 화합물(2.66mmol)용액에 암모니아 가스를 30분 동안 흘려주고, 침전물은 여과한 다음 물로 세척한 후 건조하여 흰색 고체의 중간체 III 화합물을 획득하였다.

[0115] ④ 중간체 IV (4-(3-aminopropyl)benzenesulfonamide) 화합물의 제조 : 50%(v/v) 메탄올 수용액(10ml)에 용해된 중간체 III 화합물(0.10mmol)에 탄산칼륨(0.20mmol)을 더하고 상온에서 10시간 동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인하여 반응이 끝나면, 반응물을 진공상태에서 증발시켜 흰색 고체를 얻었다. 상기 흰색 고체에 메탄올을 더하여 용해한 다음 여과 및 농축함으로써 설포아마이드가 치환된 중간체 IV 화합물을 획득하여 다음 반응에 사용하였다.

화합물 8		n=1	H
화합물 9		n=1	H
화합물 10		n=1	H
화합물 11		n=1	H
화합물 12		n=1	H
화합물 13		n=1	H
화합물 14		n=1	H
화합물 15		n=1	H
화합물 16		n=1	H
화합물 17		n=1	H
화합물 18		n=1	H
화합물 19			
화합물 20			
화합물 21		n=1	H
화합물 22		n=1	H
화합물 23		n=1	SO ₂ NH ₂
화합물 24		n=1	SO ₂ NH ₂

화합물 25		n=1	SO ₂ NH ₂
화합물 26		n=1	SO ₂ NH ₂

[0120] <실시예 2. 1,3-이치환우레아 유도체 화합물의 물리화학적 구조 확인>

[0121] 실시예 2-1. 1-벤질-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 1)

[0122] 1-Benzyl-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0123] Yield 89%;

[0124] White solid;

[0125] m.p. 96-98°C;

[0126] IR (neat): 3308, 2868, 1620, 1559, 1494, 1453 cm⁻¹;

[0127] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76-1.84 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.80 Hz, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 4.39 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 7H);

[0128] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 31.70, 33.02, 39.97, 44.36, 125.94, 127.28, 127.38, 128.38, 128.44, 128.84, 139.32, 141.62, 158.44.

[0129] 실시예 2-2. 1-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 2)

[0130] 1-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0131] Yield 88%;

[0132] White solid;

[0133] m.p. 148-150°C;

[0134] IR (neat): 3310, 1620, 1571, 1523, 1454 cm⁻¹;

[0135] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.74 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 2H), 4.70 (bs, 1H), 4.81 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 9H);

[0136] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 29.94, 31.72, 33.10, 34.63, 40.05, 55.57, 123.99, 124.74, 125.96, 126.65, 127.73, 128.38, 128.46, 141.63, 143.19, 144.01, 158.19.

[0137] 실시예 2-3. 1-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-3-(4-페닐부틸)우레아(화합물 3)

[0138] 1-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)-3-(4-phenylbutyl)urea;

[0139] Yield 93%;

[0140] White solid;

[0141] m.p. 130-132°C;

[0142] IR (neat): 3339, 3310, 2939, 2862, 1620, 1571, 1454 cm⁻¹;

[0143] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49-1.57 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.80 Hz, 2H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 2H), 4.34 (bs, 1H), 4.51 (d, *J* =

8.60 Hz, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 6H), 7.25-7.31 (m, 3H);

[0144] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 28.55, 29.73, 29.96, 34.66, 35.45, 40.34, 55.61, 124.01, 124.75, 125.82, 126.67, 127.75, 128.36, 128.43, 142.22, 143.23, 144.03, 158.11.

[0145] **실시예 2-4. 1-(4-페닐부틸)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)우레아(화합물 4)**

[0146] 1-(4-Phenylbutyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)urea;

[0147] Yield 95%;

[0148] White solid;

[0149] m.p. 102-104°C;

[0150] IR (neat): 3310, 3026, 2940, 1620, 1571, 1454 cm^{-1} ;

[0151] ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.45-1.52 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H), 4.69 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 7.04-7.30 (m, 9H);

[0152] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 19.92, 28.55, 29.21, 29.73, 30.79, 35.45, 40.35, 48.17, 125.82, 126.15, 127.03, 128.36, 128.43, 128.77, 129.02, 137.49, 137.83, 142.23, 157.78.

[0153] **실시예 2-5. (S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 5)**

[0154] (S)-1-(1-Phenylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0155] Yield 86%;

[0156] White solid;

[0157] m.p. 78-80°C;

[0158] IR (neat): 3314, 3025, 2867, 1622, 1560, 1493, 1452 cm^{-1} ;

[0159] ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.67-1.74 (m, 2H), 2.51 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 3.06-3.18 (m, 2H), 4.44 (bs, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.83 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 7.07-7.34 (m, 10H);

[0160] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 23.51, 31.41, 32.90, 40.05, 50.81, 125.81, 125.95, 127.58, 128.32, 128.42, 128.90, 141.31, 143.57, 157.90.

[0161] **실시예 2-6. (R)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 6)**

[0162] (R)-1-(1-Phenylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0163] Yield 87%;

[0164] White solid;

[0165] m.p. 78-80°C;

[0166] IR (neat): 3314, 3025, 2867, 1622, 1560, 1493, 1452 cm^{-1} ;

[0167] ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.51 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 4.40-4.45 (bs, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.83 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 7.07-7.34 (m, 10H);

[0168] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 23.50, 31.35, 32.88, 40.10, 50.90, 125.81, 125.97, 127.66, 128.31, 128.43, 128.93, 141.25, 143.38, 157.92.

[0169] 실시예 2-7. (S)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 7)

[0170] (S)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0171] Yield 84%;

[0172] Pale white solid;

[0173] m.p. 104-106°C;

[0174] IR (neat): 3415, 3310, 3021, 2924, 1625, 1563, 1489, 1450 cm^{-1} ;

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.59-1.69 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.85 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 10H);

[0176] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 31.82, 32.45, 38.69, 55.21, 65.22, 125.67, 126.43, 126.72, 127.91, 128.25, 128.26, 141.79, 142.64, 157.66.

[0177] 실시예 2-8. (R)-1-(2-히드록시-1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 8)

[0178] (R)-1-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0179] Yield 84%;

[0180] Pale white solid;

[0181] m.p. 105-107°C;

[0182] IR (neat): 3415, 3310, 3021, 2924, 1625, 1563, 1489, 1450 cm^{-1} ;

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58-1.69 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.85 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 10H);

[0184] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 31.82, 32.45, 38.69, 55.21, 65.22, 125.65, 126.42, 126.71, 127.90, 128.24, 128.25, 141.78, 142.63, 157.65.

[0185] 실시예 2-9. (S)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 9)

[0186] (S)-1-(1-Cyclohexylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0187] Yield 70%;

[0188] White solid;

[0189] m.p. 106-108°C;

[0190] IR (neat): 3331, 3020, 2866, 1625, 1564, 1498, 1448 cm^{-1} ;

[0191] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.91-1.02 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.12-1.30 (m, 4H), 1.63-1.76 (m, 5H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H);

[0192] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 18.31, 26.09, 26.31, 28.87, 31.53, 33.08, 40.22, 43.41, 50.82, 126.06, 128.43, 128.54, 141.49, 158.13.

[0193] 실시예 2-10. (R)-1-(1-사이클로헥실에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 10)

[0194] (R)-1-(1-Cyclohexylethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

- [0195] Yield 70%;
- [0196] White solid;
- [0197] m.p. 106-108°C;
- [0198] IR (neat): 3331, 3020, 2866, 1625, 1564, 1498, 1448 cm^{-1} ;
- [0199] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91-1.04 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.10-1.29 (m, 4H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 3H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.52-3.55 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H);
- [0200] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 18.32, 26.11, 26.33, 28.88, 31.55, 33.10, 40.24, 43.43, 50.84, 126.08, 128.45, 128.55, 141.50, 158.15.
- [0201] **실시예 2-11. (S)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 11)**
- [0202] (S)-1-(1-Phenylpropyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0203] Yield 72%;
- [0204] White solid;
- [0205] m.p. 100-102°C;
- [0206] IR (neat): 3318, 3019, 2878, 1621, 1565, 1492, 1451 cm^{-1} ;
- [0207] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 3.04-3.21 (m, 2H), 4.38 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 4.56-4.97 (bs, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 5H);
- [0208] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.57, 30.48, 31.38, 32.87, 40.06, 57.07, 125.95, 126.36, 127.68, 128.31, 128.42, 128.86, 141.30, 142.18, 158.13.
- [0209] **실시예 2-12. (R)-1-(1-페닐프로필)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 12)**
- [0210] (R)-1-(1-Phenylpropyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0211] Yield 72%;
- [0212] White solid;
- [0213] m.p. 99-101°C;
- [0214] IR (neat): 3318, 3019, 2878, 1621, 1565, 1492, 1451 cm^{-1} ;
- [0215] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 3.04-3.19 (m, 2H), 4.41 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 4.60-5.20 (bs, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 5H);
- [0216] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.52, 30.43, 31.39, 32.81, 39.96, 56.98, 125.99, 126.41, 127.69, 128.37, 128.42, 128.86, 141.40, 142.32, 158.24.
- [0217] **실시예 2-13. (S)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 13)**
- [0218] (S)-1-((Naphthalen-1-yl)ethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0219] Yield 68%;
- [0220] White powder;

- [0221] m.p. 137-139°C;
- [0222] IR (neat): 3326, 3011, 2881, 1623, 1565, 1493, 1450 cm^{-1} ;
- [0223] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (d, J = 6.90 Hz, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 5.52-5.58 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H), 7.43-7.57 (m, 4H), 7.78 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.80 Hz, 1.80 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.40 Hz, 1H);
- [0224] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.33, 31.24, 32.73, 40.02, 46.94, 122.58, 122.76, 125.51, 125.92, 126.65, 128.24, 128.39, 128.42, 129.04, 129.05, 130.54, 134.01, 138.21, 141.11, 157.80.
- [0225] **실시예 2-14. (*R*)-1-((나프탈렌-1-일)에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 14)**
- [0226] (*R*)-1-((Naphthalen-1-yl)ethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0227] Yield 68%;
- [0228] White powder;
- [0229] m.p. 137-139°C;
- [0230] IR (neat): 3326, 3011, 2881, 1623, 1565, 1493, 1450 cm^{-1} ;
- [0231] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (d, J = 6.90 Hz, 3H), 1.64-1.71 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 4.72-4.90 (bs, 2H), 5.49-5.53 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.44-7.58 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.80 Hz, 1.80 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.40 Hz, 1H);
- [0232] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 22.29, 31.23, 32.68, 39.91, 46.77, 122.58, 122.84, 125.56, 125.96, 126.65, 128.31, 128.40, 128.43, 129.06, 129.07, 130.54, 134.03, 138.57, 141.24, 157.88.
- [0233] **실시예 2-15. (*S*)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 15)**
- [0234] (*S*)-1-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0235] Yield 85%;
- [0236] White solid;
- [0237] m.p. 148-150°C;
- [0238] IR (neat): 3310, 2936, 1620, 1571, 1523, 1454, 956 cm^{-1} ;
- [0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.20 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 4.72-4.91 (bs, 2H), 5.21 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 9H);
- [0240] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 29.97, 31.36, 32.99, 34.37, 40.25, 55.91, 124.00, 124.88, 126.08, 126.81, 128.04, 128.40, 128.54, 141.32, 143.23, 143.21, 158.29.
- [0241] **실시예 2-16. (*R*)-1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-3-(3-페닐프로필)우레아(화합물 16)**
- [0242] (*R*)-1-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-(3-phenylpropyl)urea;
- [0243] Yield 85%;
- [0244] White solid;
- [0245] m.p. 148-150°C;
- [0246] IR (neat): 3310, 2936, 1620, 1571, 1523, 1454, 956 cm^{-1} ;

- [0247] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.80$ Hz, 2H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.20 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 4.40-4.50 (bs, 2H), 5.21 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 9H);
- [0248] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 29.96, 31.32, 32.97, 34.33, 40.26, 55.93, 123.99, 124.88, 126.09, 126.82, 128.06, 128.40, 128.54, 141.29, 143.12, 143.21, 158.37.
- [0249] **실시예 2-17. (S)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)우레아(화합물 17)**
- [0250] (S)-1-(3-Phenylpropyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)urea;
- [0251] Yield 86%;
- [0252] White solid;
- [0253] m.p. 133-135°C;
- [0254] IR (neat): 3315, 2998, 2940, 1621, 1571, 1498, 1450 cm^{-1} ;
- [0255] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.89 (m, 6H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.80$ Hz, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 4.50-4.60 (bs, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 7.06-7.31 (m, 9H);
- [0256] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 19.92, 29.19, 30.68, 31.44, 33.05, 40.30, 48.89, 126.03, 126.25, 127.28, 128.34, 128.48, 128.61, 129.12, 136.94, 137.50, 141.23, 157.80.
- [0257] **실시예 2-18. (R)-1-(3-페닐프로필)-3-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)우레아(화합물 18)**
- [0258] (R)-1-(3-Phenylpropyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)urea;
- [0259] Yield 86%;
- [0260] White solid;
- [0261] m.p. 133-135°C;
- [0262] IR (neat): 3315, 2998, 2940, 1621, 1571, 1498, 1450 cm^{-1} ;
- [0263] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.88 (m, 6H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.80$ Hz, 2H), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.187 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 4.60-4.75 (bs, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.07-7.31 (m, 9H);
- [0264] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 19.92, 29.19, 30.68, 31.44, 33.05, 40.30, 48.89, 126.03, 126.25, 127.28, 128.34, 128.48, 128.61, 129.12, 136.94, 137.50, 141.23, 157.80.
- [0265] **실시예 2-19. (S)-2-페닐-N-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 19)**
- [0266] (S)-2-Phenyl-N-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-1-carboxamide;
- [0267] Yield 82%;
- [0268] Yellow oil;
- [0269] IR (neat): 3335, 3025, 2864, 1628, 1527, 1494, 1346 cm^{-1} ;
- [0270] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.67 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 3H), 2.35-2.42 (m, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 4.64-4.67 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.13-7.37 (m, 8H);
- [0271] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 23.02, 31.58, 32.84, 36.78, 39.87, 47.27, 60.84, 125.74, 125.78, 127.57, 128.33,

128.34, 128.97, 141.76, 143.33, 157.12.

[0272] 실시예 2-20. (*R*)-2-페닐-*N*-(3-페닐프로필)피롤리딘-1-카복사마이드(화합물 20)

[0273] (*R*)-2-Phenyl-*N*-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-1-carboxamide;

[0274] Yield 82%;

[0275] Yellow oil;

[0276] IR (neat): 3335, 3025, 2864, 1628, 1527, 1494, 1346 cm^{-1} ;

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.68 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 3H), 2.34-2.43 (m, 3H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.64-4.68 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.12-7.29 (m, 6H), 7.33-7.39 (m, 2H);

[0278] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 23.11, 31.58, 32.90, 36.74, 40.10, 47.58, 61.18, 125.76, 127.65, 128.30, 128.31, 128.97, 141.63, 142.85, 156.96.

[0279] 실시예 2-21. (*S*)-1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 21)

[0280] (*S*)-1-sec-Butyl-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0281] Yield 72%;

[0282] White solid;

[0283] m.p. 86-88°C;

[0284] IR (neat): 3331, 3020, 2866, 1625, 1564, 1498, 1448, 752, 687 cm^{-1} ;

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90(t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 4.40-4.65 (bs, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H);

[0286] $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 10.23, 20.72, 29.95, 31.33, 33.09, 40.45, 48.48, 126.06, 128.36, 128.51, 141.11, 158.29.

[0287] 실시예 2-22. 1-sec-부틸-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 22)

[0288] 1-sec-Butyl-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0289] Yield 72%;

[0290] White solid;

[0291] m.p. 86-88°C;

[0292] IR (neat): 3331, 3020, 2866, 1625, 1564, 1498, 1448, 752, 687 cm^{-1} ;

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H);

[0294] $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 10.36, 20.93, 30.10, 31.67, 33.15, 40.19, 47.86, 125.96, 128.37, 128.45, 141.48, 158.36.

[0295] 실시예 2-23. (*S*)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포나마이드(화합물 23)

[0296] (*S*)-4-(3-(3-(1-Phenylethyl)ureido)propyl)benzenesulfonamide;

- [0297] Yield 40%;
- [0298] White solid;
- [0299] m.p. 164-166°C;
- [0300] IR (neat): 3340, 3016, 2969, 1623, 1570, 1452, 1338, 1323, 1160 cm^{-1} ;
- [0301] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 7.80$ Hz, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 4.68-4.77 (m, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 7H), 7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H);
- [0302] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 23.11, 31.33, 32.06, 38.53, 48.46, 125.55, 125.60, 126.22, 127.99, 128.51, 141.59, 145.69, 145.93, 157.18.
- [0303] **실시예 2-24. (*R*)-4-(3-(3-(1-페닐에틸)우레이도)프로필)벤젠설포나마이드(화합물 24)**
- [0304] (*R*)-4-(3-(3-(1-Phenylethyl)ureido)propyl)benzenesulfonamide;
- [0305] Yield 42%;
- [0306] White solid;
- [0307] m.p. 164-166°C;
- [0308] IR (neat): 3340, 3016, 2969, 1623, 1570, 1452, 1338, 1323, 1160 cm^{-1} ;
- [0309] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 7.80$ Hz, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 1H), 5.82-5.84 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 7H), 7.35 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H);
- [0310] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 23.18, 31.39, 32.09, 38.55, 48.49, 125.59, 125.64, 126.27, 128.04, 128.56, 141.61, 145.74, 145.97, 157.21.
- [0311] **실시예 2-25. (*S*)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포나마이드(화합물 25)**
- [0312] (*S*)-4-((3-(3-(1-Naphthalen-1-yl)ethyl)ureido)propyl)benzenesulfonamide;
- [0313] Yield 28%;
- [0314] White solid;
- [0315] m.p. 178-180°C;
- [0316] IR (neat): 3340, 3015, 2968, 1628, 1570, 1455, 1337, 1312, 1156 cm^{-1} ;
- [0317] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 8.10$ Hz, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 5.50-5.59 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 7.27 (bs, 2H), 7.36 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 7.50$ Hz, 2.00 Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.50$ Hz, 1.95 Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H);
- [0318] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 22.36, 31.54, 32.13, 38.61, 44.62, 122.02, 123.37, 125.54, 125.61, 125.78, 126.11, 127.13, 128.68, 128.79, 130.47, 133.51, 141.48, 141.79, 146.20, 157.35.
- [0319] **실시예 2-26. (*R*)-4-((3-(3-(1-나프탈렌-1-일)에틸)우레이도)프로필)벤젠설포나마이드(화합물 26)**
- [0320] (*R*)-4-((3-(3-(1-Naphthalen-1-yl)ethyl)ureido)propyl)benzenesulfonamide;
- [0321] Yield 25%;

- [0322] White solid;
- [0323] m.p. 178-180°C;
- [0324] IR (neat): 3338, 3009, 2967, 1626, 1570, 1454, 1339, 1324, 1160 cm^{-1} ;
- [0325] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (d, J = 6.90 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.10 Hz, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 5.50-5.59 (m, 1H), 5.86-5.90 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.27 (bs, 2H), 7.35 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 7.50 Hz, 2.10 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.50 Hz, 1.95 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.40 Hz, 1H);
- [0326] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 22.89, 32.05, 32.64, 44.59, 45.12, 122.42, 123.76, 125.93, 126.01, 126.18, 126.51, 127.52, 129.07, 129.19, 130.86, 133.89, 141.84, 142.16, 146.58, 157.71.
- [0327] <실시예 3. sEH 억제 효과 측정>
- [0328] sEH 억제 효과를 측정하기 위해 먼저, 본 발명의 각 실시예 2-1 내지 2-26(0부터 최대 10 μM), 기질 14,15-EET(25 μM)와 0.1mg/ml의 BSA 및 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sEH가 용해된 25mM bis-Tris-HCl 버퍼(pH=7.0)를 총 반응 부피 200 μl 가 되도록 하여 30°C에서 20분 동안 반응하였다. 이후, 내부표준물질로서 200nM의 9,10-DiHOME((12Z)-9,10-dihydroxyoctadec-12-enoic acid)이 포함된 메탄올 200 μl 를 더하여 반응을 종결한 다음, 13000rpm에서 10분 동안 원심분리하여 얻어진 상등액을 LC-MS/MS 분석에 사용하였다. LC-MS-MS(ProminenceTM UFLC system(Shimadzu, Japan) coupled with an API3200QTRAPTM LC-MS/MS system(Applied Biosystems, CA) equipped with a Turbo V IonSpraysourceTM operated in negative-ion mode)의 분석을 위해, 10 μl 의 각 샘플을 주입하고 하기 표 2의 수행 조건을 참고하여 실시하였다. 샘플은 분석 프로그램(ver. 1.5.1, Applied Biosystems)에 의해 분석되었다.
- [0329] 상기 LC-MS/MS 분석 결과를 바탕으로 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 5.0(GraphPad Software Inc, San Diego, CA)를 이용하여 비선형분석 방법으로 산출하였으며, 양성대조군으로는 sEH의 저해제인 AUDA(12-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamino]carbonyl]amino]-dodecanoic acid)을 사용하였다.

표 2

[0330]	LC/MS-MS 수행 조건
column	XTerra TM MSC18C18column(2.1×150mm, 5 μm ; Waters, Milford, MA, USA) with a Secuity Guard TM C18 guard column (2.0×4.0mm i.d.; Phenomenex)
flow rate	0.4ml/min
solvent	A : deionized water B : acetonitrile the overall chromatographic run time was 7min start at 95% A and hold for 0.1min, ramp to 50% A to 0.5min and hold until 3min, and ramp to 10% A to 6min and hold for 1min.
temperature	30°C
Ion source conditions for 14,15-DHET and 9,10-DiHOME	CUR = 20, CAD = Medium, IS = -4500, TEM = 600, GS1 = 50, and GS2 = 50(Quadrupoles Q1 and Q3 were set on unit resolution)

표 3

[0331]	sEH inhibition IC ₅₀ (μM)	95% confidence interval (μM) [*]
양성대조군(AUDA)	0.059	0.042 to 0.083
실시예 2-1	3.261	2.530 to 4.201
실시예 2-2	0.0451	0.0361 to 0.0563
실시예 2-3	0.238	0.204 to 0.276
실시예 2-4	0.106	0.082 to 0.137

실시예 2-5	0.0436	0.0371 to 0.0513
실시예 2-6	1.726	1.440 to 2.070
실시예 2-7	19.99	8.688 to 45.98
실시예 2-8	2.742	2.054 to 3.661
실시예 2-9	0.182	0.151 to 0.219
실시예 2-10	0.302	0.196 to 0.465
실시예 2-11	0.0357	0.0223 to 0.0572
실시예 2-12	4.497	3.258 to 6.209
실시예 2-13	0.0429	0.0342 to 0.0538
실시예 2-14	0.364	0.327 to 0.404
실시예 2-15	0.0652	0.0513 to 0.0830
실시예 2-16	0.0221	0.0168 to 0.0283
실시예 2-17	0.0128	0.0100 to 0.0162
실시예 2-18	0.0129	0.0101 to 0.0166
실시예 2-19	0.332	0.253 to 0.428
실시예 2-20	1.510	1.152 to 1.978
실시예 2-21	0.0627	0.0549 to 0.0717
실시예 2-22	0.6499	0.0530 to 0.7965
실시예 2-23	0.0221	0.0194 to 0.0251
실시예 2-24	2.033	1.572 to 2.629
실시예 2-25	0.836	0.651 to 1.124
실시예 2-26	1.982	0.872 to 4.122
* 95% 신뢰구간(confidence interval)의 경우 IC ₅₀ 값의 95% 신뢰구간을 표시한 것임.		

[0332] 상기 표 3을 참고하면, 본 발명의 1,3-이치환유레아 유도체 화합물은 sEH의 저해 활성이 우수한 것으로 나타났으며, sEH의 활성을 보다 우수하게 저해하는데 있어 특히, 유레아 유도체 화합물의 입체 구조적 선택성이 중요하게 작용하는 것을 확인할 수 있었다. 예컨대, 실시예 2-5(S폼) 및 실시예 2-6(R폼)의 경우, IC₅₀값이 약 40배 정도로 차이가 나타났으며, 실시예 2-5와 구조적으로 유사한 실시예 2-1을 비교하면 약 80배의 활성 차이가 나타났다. 또한, 실시예 2-11(S폼) 및 실시예 2-12(R폼)의 경우에는 IC₅₀값이 약 125배 이상 차이가 나타나, 유레아 유도체 화합물에 대한 입체 구조적 선택성이 sEH를 저해하는데 중요한 구성임을 확인할 수 있었다.

[0333] 또한, 수용성을 향상시킬 수 있는 설펜아마이드 그룹이 치환된 페닐 고리 경우인 실시예 2-23(S폼) 및 실시예 2-24(R폼)는 입체 구조적 선택성에 의해 약 90배의 활성 차이를 나타내었다.

[0334] 따라서, 본 발명의 1,3-이치환유레아 유도체 화합물은 sEH 억제 활성이 우수하므로 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0335] <실시예 4. mEH 활성 측정>

[0336] sEH 억제제가 약물로 개발되기 위해서는 외인성 물질을 대사하는 마이크로솜 에폭사이드 히드롤라아제(mEH, microsomal epoxide hydrolase)의 저해 여부도 평가해야 한다. mEH의 저해는 폐기종, 유산, 여러 종류의 암의 유발과 연관 가능성이 있다는 연구결과가 있으므로(Enayetallah, A. E. et al., 2006) 선별된 sEH 억제제 물질이 mEH를 저해하지 않아야 한다. 이에, 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-26에 대한 mEH의 활성을 측정하였다.

[0337] mEH의 활성을 평가하기 위하여 본 발명의 각 실시예 2-1 내지 2-26(10 μM), 기질인 산화스티렌(styrene oxide, 25 μM)과 0.1M Tris-HCl 버퍼(pH 9.0)에 용해된 pooled human liver microsomes(0.2mg/mL)을 총 반응 부피 200 μL가 되게 하여 37℃에서 10분 동안 반응을 진행하였으며, 양성대조군은 mEH의 억제제로 알려진 벨프로마이드(valpromide)를 사용하였다. 10분 후, 내부표준물질인 210 μM 펠바메이트(felbamate)가 포함된 200 μL의 n-헥산을 더하여 반응을 종결한 다음, 13000rpm에서 10분 동안 원심분리하여 얻어진 상등액을 UV-HPLC 분석에 사용하였다.

[0338] 스티렌글리콜의 생성은 UV-HPLC(Shimadzu LC-10AD(Japan) equipped with a UV detector(Shimadzu SPD-20A), controller(Shimadzu SIL-20AC), and column oven(Shimadzu CTO-10AS), Phenomenex Luna C18 column(150×4.5 mm, 5 μm), 30℃, 40% methanol as the mobile phase, flow rate of 1.5mL/min)로 확인하였으며, 표준물질 및 각 샘플을 10 μL로 주입하고 208nm의 UV 흡광도에서 분석하였다. 실험 결과는 대조군(무처리군)에서의 활성을 100%로 하여, 양성대조군 및 본 발명의 실시예를 처리한 군의 활성을 대조군 대비 상대적인 값으로 계산하여 표

4 및 도 1에 나타내었다.

표 4

	mEH activity at 10 μ M(%)
양성대조군(벨프로마이드)	50.9 $\pm$ 3.8
실시예 2-1	101.5 $\pm$ 2.4
실시예 2-2	100.5 $\pm$ 3.2
실시예 2-3	102.4 $\pm$ 2.2
실시예 2-4	100.3 $\pm$ 1.4
실시예 2-5	102.5 $\pm$ 3.4
실시예 2-6	105.2 $\pm$ 2.1
실시예 2-7	99.8 $\pm$ 4.5
실시예 2-8	104.3 $\pm$ 4.0
실시예 2-9	99.4 $\pm$ 2.3
실시예 2-10	102.9 $\pm$ 0.0
실시예 2-11	106.2 $\pm$ 2.7
실시예 2-12	102.8 $\pm$ 1.5
실시예 2-13	102.1 $\pm$ 1.1
실시예 2-14	98.7 $\pm$ 2.2
실시예 2-15	111.5 $\pm$ 6.9
실시예 2-16	109.7 $\pm$ 3.5
실시예 2-17	105.5 $\pm$ 0.9
실시예 2-18	105.7 $\pm$ 0.3
실시예 2-19	99.8 $\pm$ 1.2
실시예 2-20	101.2 $\pm$ 0.2
실시예 2-21	100.5 $\pm$ 1.6
실시예 2-22	102.3 $\pm$ 0.5
실시예 2-23	99.9 $\pm$ 4.2
실시예 2-24	100.6 $\pm$ 1.1
실시예 2-25	100.9 $\pm$ 1.2
실시예 2-26	100.1 $\pm$ 2.4

표 4를 참고하면, 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-26은 모두 mEH의 활성을 저해하지 않는 것으로 나타내어, 본 발명의 화합물은 sEH의 활성을 선택적으로 억제하는 억제제로 유용하게 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

<실시예 5. 독성실험>

실시예 5-1. 급성독성

본 발명의 (S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 5)를 단기간에 과량을 섭취하였을 때 급성적(24시간 이내)으로 동물 체내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스를 20마리를 준비하였고, 각 군별로 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 30% PEG-400만을 투여하고, 실험군은 상기 화합물 5를 1.0g/kg의 농도로 각각 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 상기 화합물 5를 투여한 실험군에서는 모두 생존하였다.

실시예 5-2. 실험군 및 대조군의 장기 및 조직 독성 실험

장기 독성 실험은 C57BL/6J 생쥐를 대상으로 동물의 각 장기(조직)에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 발명의 (S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아(화합물 5)를 1.0g/kg의 농도로 투여한 실험군과 용매만을 투여한 대조군의 동물들로부터 8주 후 혈액을 채취하여 GPT(glutamate-pyruvate transferase) 및 BUN(blood urea nitrogen)의 혈액 내 농도를 Select E(vital scientific NV, Netherland) 기기를 이용하여 측정하였다. 그 결과, 간독성과 관계있는 것으로 알려진 GPT와 신장독성과 관계있는 것으로 알려진 BUN의 경우, 대조군과 비교하여 실험군은 별다른 차이를 보이지 않았다. 또한, 각 동물로부터 간과 신장을 절취하여 통상적인 조직절편 제작 과정을 거쳐 광학현미경으로 조직학적 관찰을 시행하였으나 특이한 이상은 관찰되지 않았다.

<제제예 1. 약학적 제제>

[0347] 제제예 1-1. 산제의 제조

[0348] 본 발명의 화합물 5((S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아)를 2g, 유당 1g을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0349] 제제예 1-2. 정제의 제조

[0350] 본 발명의 화합물 5((S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아) 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0351] 제제예 1-3. 캡슐제의 제조

[0352] 본 발명의 화합물 5((S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아) 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0353] 제제예 1-4. 주사제의 제조

[0354] 본 발명의 화합물 5((S)-1-(1-페닐에틸)-3-(3-페닐프로필)유레아) 10mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2mℓ) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

도면

도면1

