



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0094802
(43) 공개일자 2016년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/403 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/403 (2013.01)
A61K 31/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0016300
(22) 출원일자 2015년02월02일
심사청구일자 2015년02월02일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
송규용
대전광역시 유성구 대학로 99, 약학과 (궁동, 충남대학교)
명창선
대전광역시 유성구 대학로 59 상그릴라플러스빌 1212
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 공간

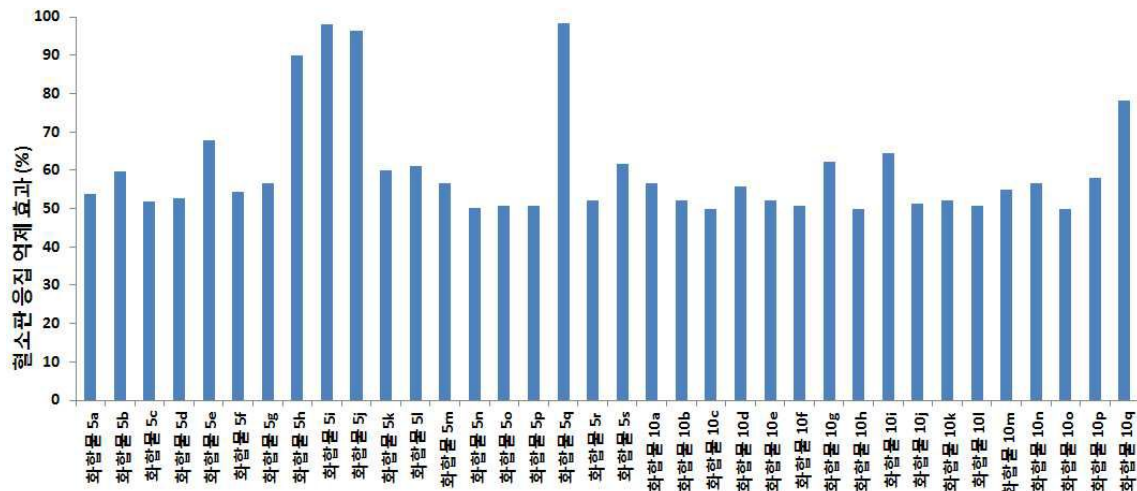
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 카바졸 유레아 유도체를 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 카바졸 유레아 유도체를 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 상기 카바졸 유레아 유도체는 혈소판 응집 억제 효과와 생체 내 안정성이 매우 우수하여 혈관 질환의 예방 또는 치료용 의 약 조성물로 용이하게 이용가능하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김영호

대전광역시 유성구 어은로 57, 107동 301호 (어은동, 한빛아파트)

김상겸

서울특별시 영등포구 선유로 172, 삼호아파트 1동 2307호 (양평동3가)

이지현

대전광역시 서구 청사로 281, 201동 506호(둔산동, 샘머리아파트2단지)

김지선

대전광역시 유성구 상대로 16, 508동 1303호(상대동, 도안신도시5블록 트리폴시티아파트)

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

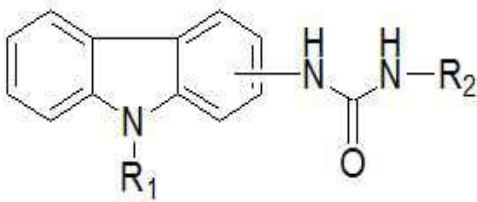
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체(carbazole urea derivative) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

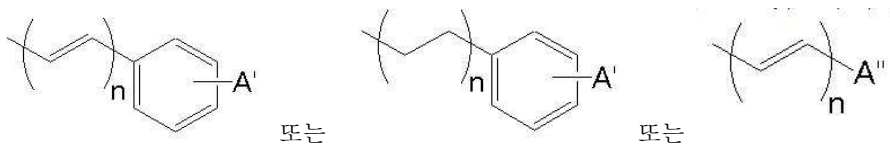
[화학식 1]



상기 식에서, R₁은 수소 혹은 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기 또는 알킬닐기이며, 여기에서 R'는 할로젠원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이고;

R₂는 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기, 알킬닐기 또는 A 치환기이며, 여기서 R'는 할로젠원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이며;

A 치환기는



이며, 여기에서 A'는 *o*, *m*, *p* 위치에 하나 이상 치환 가능한 치환기이며, 수소원자, 히드록시기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 아미노기, 클로로아미노기, 구아니디노기, 아세테이트기, 할로젠원자, C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기, 저급 알콕시기 및 저급 알킬 유레아 및 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이며, A''는 C₃ 내지 C₁₀ 시클로알킬기, 또는, 하나 이상의 탄소원자가 질소 또는 산소 또는 황으로 치환된 C₃ 내지 C₁₀ 헤테로사이클기이고;

n은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체는 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(5a), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(5b), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(5c), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(5d), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(5e), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-피부틸유레아(5f), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-펜틸유레아(5g), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜틸)유레아(5h), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(5k), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(5l), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(5m), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(5n), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(5o), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(5p), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-아미노페닐)유레아(5r), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-클로로아미노페닐)유레아(5s), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(10b), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(10c), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-시클로헥

실유레아(10d), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(10e), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-퍼퓨릴유레아(10f), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-펜에틸유레아(10g), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(10h), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(10i), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(10j), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(10k), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(10l), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(10m), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(10n), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(10o), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(10p), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물인 것을 특징으로 하는 카바졸 유레아 유도체인 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 카바졸 유레아 유도체는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(5h), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물인 것을 특징으로 하는 카바졸 유레아 유도체인 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4

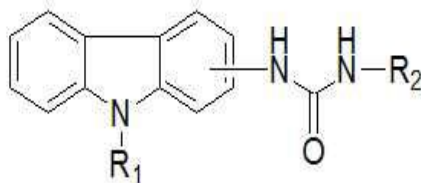
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혈관 질환은 혈전증, 동맥경화증, 고혈압, 협심증, 허혈성 심장질환, 혈관재협착증, 뇌경색, 뇌출혈, 및, 뇌졸중으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 5

하기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체(carbazole urea derivative) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적 부형제를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

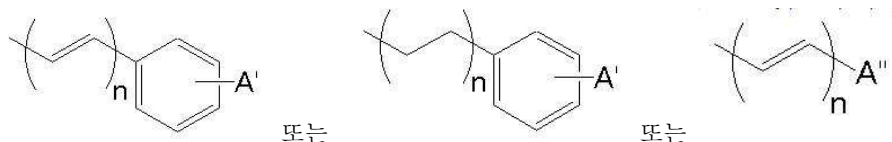
[화학식 1]



상기 식에서, R₁은 수소 혹은 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기 또는 알킬닐기이며, 여기에서 R'는 할로젠원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이고;

R₂는 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기, 알킬닐기 또는 A 치환기이며, 여기에서 R'는 할로젠원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이며;

A 치환기는



이며, 여기에서 A'는 *o*, *m*, *p* 위치에 하나 이상 치환 가능한 치환기이며, 수소원자, 히드록시기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 아미노기, 클로로아미노기, 구아니디노기, 아세테이트기, 할로젠원자, C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기, 저급 알콕시기 및 저급 알킬 유레아 및 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이며, A''는 C₃ 내지 C₁₀ 시클로알킬기, 또는, 하나 이상의 탄소원자가 질소 또는 산소 또는 황으로

치환된 C_3 내지 C_{10} 헤테로사이클기이고;

n은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(5a), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(5b), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(5c), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(5d), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(5e), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-퍼퓨틸유레아(5f), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-펜에틸유레아(5g), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(5h), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(5k), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(5l), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(5m), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(5n), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(5o), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(5p), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-아미노페닐)유레아(5r), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-클로로아미노페닐)유레아(5s), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(10b), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(10c), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(10d), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(10e), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-퍼퓨틸유레아(10f), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-펜에틸유레아(10g), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(10h), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(10i), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(10j), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(10k), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(10l), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(10m), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(10n), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(10o), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(10p), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물인 것을 특징으로 하는 카바졸 유레아 유도체인 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 카바졸 유레아 유도체는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(5h), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물인 것을 특징으로 하는 카바졸 유레아 유도체인 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혈관 질환은 혈전증, 동맥경화증, 고혈압, 협심증, 허혈성 심장질환, 혈관재협착증, 뇌경색, 뇌출혈, 및, 뇌졸중으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 카바졸 유레아 유도체를 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로 질병은 사회, 경제, 문화, 환경 등의 요인이 변화함에 따라 여러 가지 다른 형태로 표출된다. 이는 근래의 급속한 경제발전과 생활수준의 향상으로 인해 식생활을 포함한 생활방식이 다양화되면서, 과거의 감염 위주의 질병이 감소하고 선진국형의 만성퇴행성 질환이 증가하는 것으로도 확인할 수 있다.

[0003] 특히 이러한 변화는 고혈압, 동맥경화, 허혈성 심장질환, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌졸중 등의 뇌/심혈관계 질환으로

인한 사망률을 매우 급격하게 증가시키는 데에 일조하고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 뇌/심혈관계 질환은 혈중 콜레스테롤 증가, 지질조성의 변화에 따른 혈액 성분의 변화와 과도한 정신적 긴장 상태가 가장 큰 원인이다.

[0004] 혈액을 구성하는 혈장 및 혈구세포(혈소판)는 혈액 활동에 주로 관여하며, 이들은 혈액의 항상성을 유지하고 혈관의 손상된 부위나 염증 부위에서 지혈과 보호를 통해 인체의 정상적인 기능을 유지시킨다. 그러나 여러 가지 원인에 의해 혈관벽이 과도하게 손상을 받게 되고, 손상된 혈관벽이 콜라겐에 노출되면, 여기에 혈소판이 유착하게 된다. 유착된 혈소판은 ADP(adenosine diphosphate), 트롬빈, 칼슘 등을 유리하고, 트롬복산 A2(TXA2)를 생성하여 주위 혈소판을 활성화시켜 응집하게 된다. 이렇게 생긴 응집물이 혈액에 의해 떨어져 나간 것을 혈전이라 하며, 혈전은 혈액을 따라 흐르다 미세혈관을 막아 심근경색, 허혈 등의 혈액장애를 유발한다(American Chemical Society, 30(43), 10363-10370, 1991). 또한, 이 외에도, 혈전의 생성은 동맥경화, 심장질환 및 뇌졸중 등의 질환을 일으킬 수 있는데, 이 때문에, 혈액장애와 관련된 혈관 질환에 대한 약물 개발이 매우 중요해지고 있으며, 최근에 이러한 질환의 예방 및 치료를 위하여 항혈소판 응집 또는 항응고 활성이 우수한 치료제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

[0005] 카바졸은 1872년 콜타르에서 처음으로 분리된 화합물로 지난 40여 년간 다양한 카바졸(carbazole) 알칼로이드가 뮤라야, 클라우제나 및 글리코미스(*Murraya*, *Clausena*, and *Glycosmis*) 종의 천연물에서 분리되었다. 카바졸 유도체는 항암 효과, 항산화 효과, 항진균 효과, 혈소판 응집 억제 효과 등과 같은 여러 가지 활성이 있는 것으로 알려져 있다(Top Curr Chem, 244, 115??148, 2005).

[0006] 한편, 본 발명자들은 한국등록특허 제1045027호에서 본 발명의 화합물과 구조가 유사한 뮤라야폴린 A 유도체를 합성하여 이들의 혈소판 응집 억제 효과를 확인한 적이 있는데, 상기 화합물들은 혈소판 응집 억제 효과는 우수하지만 체내 안정성이 좋지는 않은 것으로 확인되었다. 따라서, 앞서 설명한 여러 가지 약리학적 효과 중 카바졸 계열의 물질들이 혈소판 응집 억제 효과를 나타낸다는 것을 바탕으로 카바졸을 출발물질로 하여 다양한 구조의 유레아(urea) 형태의 새로운 유도체들을 합성하여 그들의 구조-활성간의 관계를 살펴보고 최적의 혈소판 응집 억제 효과를 나타내는 물질을 도출하는 연구가 필요하리라 판단되어 본 발명을 완성하게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1304425호 (뮤라야폴린 에이 유도체를 유효성분으로 함유하는 혈관 질환의 치료 또는 예방용 조성물, 2013.08.30. 등록)

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제1045027호 (뮤라야폴린 에이를 함유하는 심장 질환의 예방 및 치료용 조성물, 2011.06.22. 등록)

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) Davie, E.W. et al., The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation. American Chemical Society, 30(43), 10363-10370, 1991.

(비특허문헌 0002) Kalesse, M., Recent Advances in Vinylogous Aldol Reactions and Their Applications in the Syntheses of Natural Products. Top Curr Chem, 244, 115??148, 2005.

(비특허문헌 0003) Lee, J.J. et al., The protective effects of paclitaxel on platelet aggregation through the inhibition of thromboxane A2 synthase. Arch Pharm Res, 2010, 33(3), 387-394.

발명의 내용

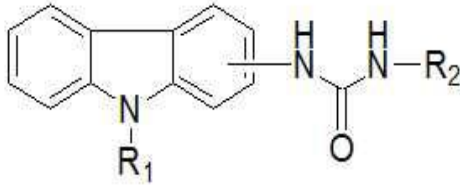
해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 카바졸 유레아 유도체를 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체(carbazole urea derivative) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0011] [화학식 1]

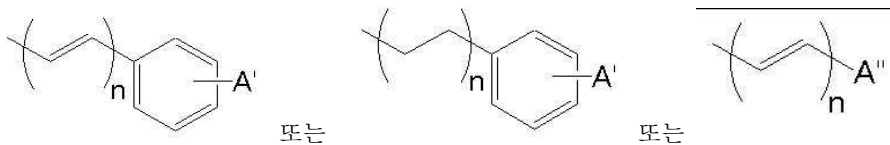


[0012]

[0013] 상기 식에서, R₁은 수소 혹은 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기 또는 알킬닐기이며, 여기에서 R'는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이고;

[0014] R₂는 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기, 알킬닐기 또는 A 치환기이며, 여기서 R'는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이며;

[0015] A 치환기는



[0016]

[0017] 이며, 여기에서 A'는 *o*, *m*, *p* 위치에 하나 이상 치환 가능한 치환기이며, 수소원자, 히드록시기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 아미노기, 클로로아미노기, 구아니디노기, 아세테이트기, 할로겐원자, C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기, 저급 알콕시기 및 저급 알킬 유레아 및 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이며, A''는 C₃ 내지 C₁₀ 시클로알킬기, 또는, 하나 이상의 탄소원자가 질소 또는 산소 또는 황으로 치환된 C₃ 내지 C₁₀ 헤테로사이클기이고;

[0018] n은 0 내지 4의 정수이다.

[0019] 상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체는 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(5a), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(5b), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(5c), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(5d), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(5e), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-퍼퓨틸유레아(5f), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-펜틸유레아(5g), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜틸)유레아(5h), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(5k), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(5l), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(5m), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(5n), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(5o), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(5p), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-아미노페닐)유레아(5r), 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-클로로아미노페닐)유레아(5s), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(10b), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(10c), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(10d), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(10e), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-퍼퓨틸유레아(10f), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-펜틸유레아(10g), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜틸)유레아(10h), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(10i), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(10j), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(10k), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(10l), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(10m), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(10n), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(10o), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(10p), 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물일 수 있다.

[0020] 또한, 바람직하게는 상기 카바졸 유레아 유도체는 1-(9*H*-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜틸)유레아(5h), 1-(9*H*-카

바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(5i), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(5j), 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q), 및, 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(10q)로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 화합물일 수 있다.

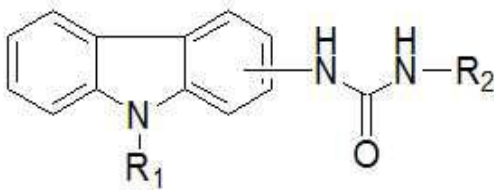
[0021] 상기 혈관 질환은 혈전증, 동맥경화증, 고혈압, 협심증, 허혈성 심장질환, 혈관재협착증, 뇌경색, 뇌출혈, 및, 뇌졸중으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0022] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적 부형제를 유효성분으로 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다.

[0023] 이하 본 발명을 자세하게 설명할 수 있다.

[0024] 본 발명은 화학식 1 카바졸 유레아 유도체(carbazole urea derivative) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0025] [화학식 1]

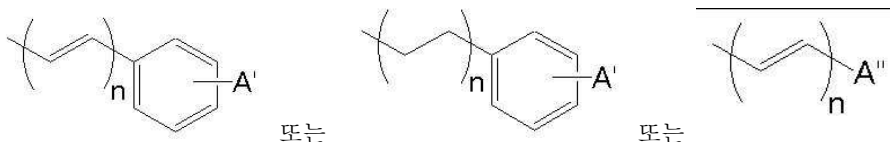


[0026]

[0027] 상기 식에서, R₁은 수소 혹은 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기 또는 알키닐기이며, 여기에서 R'는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이고;

[0028] R₂는 하나 이상의 R'으로 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₂₀ 알킬기, 알켄일기, 알키닐기 또는 A 치환기이며, 여기에서 R'는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기이며;

[0029] A 치환기는



[0030]

[0031] 이며, 여기에서 A'는 *o*, *m*, *p* 위치에 하나 이상 치환 가능한 치환기이며, 수소원자, 히드록시기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 아미노기, 클로로아미노기, 구아니디노기, 아세테이트기, 할로겐원자, C₁ 내지 C₄ 저급 알킬기, 저급 알콕시기 및 저급 알킬 유레아 및 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이며, A''는 C₃ 내지 C₁₀ 시클로알킬기, 또는, 하나 이상의 탄소원자가 질소 또는 산소 또는 황으로 치환된 C₃ 내지 C₁₀ 헤테로사이클기이고;

[0032] n은 0 내지 4의 정수이다.

[0033] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 염으로 제조될 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해하고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid),

acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 히드로아이오딕산 등을 사용할 수 있다. 또한, 염기를 사용하여 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 금속염으로 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이 때, 금속염으로서 는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0034] 본 발명은 상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0035] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 카바졸 유레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적 부형제를 유효성분으로 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0036] 상기 혈관 질환은 혈전증, 동맥경화증, 고혈압, 협심증, 허혈성 심장질환, 혈관재협착증, 뇌경색, 뇌출혈, 및 뇌졸중으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0037] 본 발명의 카바졸 유도체를 포함하는 약학 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. 상기 화합물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화 할 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 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스 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 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 유레아 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 치료 받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 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 0.1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 화합물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0039] 본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.

[0040] 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로 본 발명의 화합물들은 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다. 즉, 본 발명의 여러 화합물들은 반응식 1 내지 반응식 4의 합성과정에서 사용되는 시약, 용매 및 반응 순서를 바꾸는 등의 작은 변경으로 제조될 수 있다.

[0041] [반응식 1]



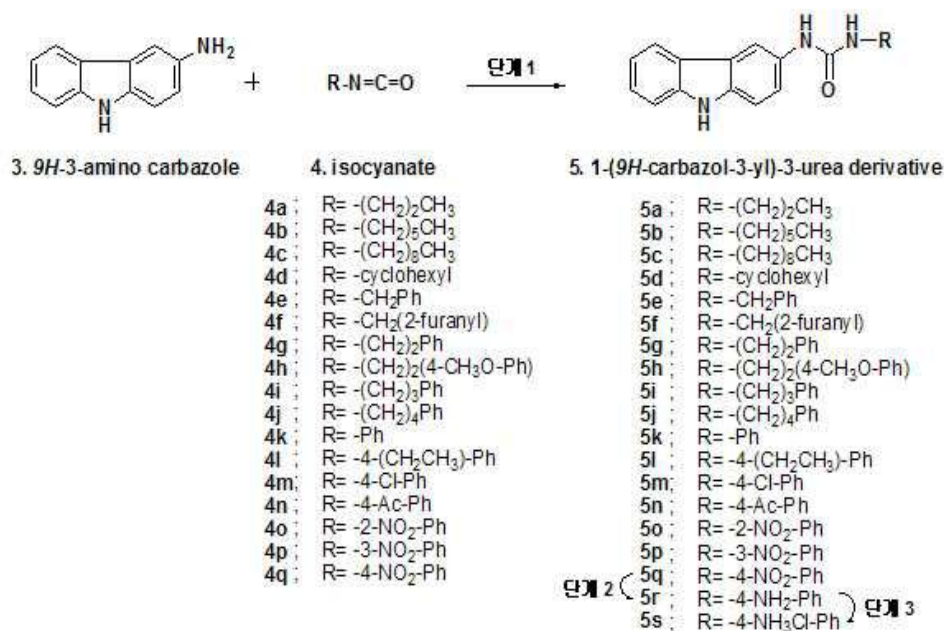
[0042]

[0043] [반응식 1]은 9H-카바졸(1)에 질산(HNO₃)을 반응시켜 9H-3-니트로 카바졸(2)을 제조 후 이를 수소 가스(H₂ gas)로 환원시켜 9H-3-아미노 카바졸(3)을 제조하는 과정을 나타낸다.

[0044]

단계 1에서는 증류수와 9H-카바졸(1)을 넣고 교반한 뒤, 질산(HNO₃)을 적가한 후 가열 환류하여 얻은 결정성 물질을 세척 및 건조한 후 실리카겔에 흡착시켜 컬럼분리로 분획함으로써 결정성 물질인 9H-3-니트로 카바졸(2)을 얻을 수 있다. 이렇게 얻은 물질을 단계 2 반응에 사용하는데, 단계 2에서는 고압반응기에 9H-3-니트로 카바졸(2)을 넣고 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon)을 넣은 후 수소반응기 35psi에서 교반할 수 있다. 교반 후 얻은 반응액에 아세톤을 넣고 결정을 용해하여 여과한 후 얻은 여과물을 아세톤으로 세척한 후, 여액을 감압농축하고, 증류수와 염산용액과의 반응, 이후의 수산화나트륨과의 반응을 통해 결정성 물질인 9H-3-아미노카바졸(3)을 합성할 수 있다.

[0045] [반응식 2]



[0046]

[0047] [반응식 2]는 9H-3-아미노카바졸(3)에 다양한 치환기를 갖는 이소시아네이트(4a-q, isocyanate)를 반응시켜 다양한 치환체를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-유레아 유도체(5a-s)를 제조하는 과정을 나타낸다.

[0048]

단계 1에서는 9H-3-아미노카바졸(3)을 넣고 무수 테트라히드로푸란으로 용해한 후 이소시아네이트(4a-q, 1.2~3eq)를 넣고, 상온에서 교반할 수 있는데, 이때 사용되는 용매는 테트라히드로푸란 대신 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르 등을 이용하여 반응을 수행할 수 있다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 냉운 내지 상온에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행할 수 있다. 반응 시간은 5시간 내지 36시간 동안 수행할 수 있다. 상기와 같은 반응을 통해 다양한 치환체를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-유레아 유도체(5a-q)를 합성할 수 있다.

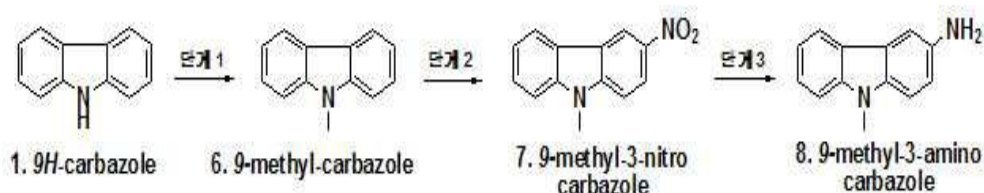
[0049]

단계 2에서는 고압반응기에 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-니트로페닐)유레아(5q)를 넣고 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon)을 넣고, 이를 수소반응기 35psi에서 교반할 수 있다. 이렇게 얻은 반

응액을 셀라이트 상에서 여과하고 에탄올로 수 회 세척한 후 여액을 감압농축하며, 이를 실리카겔 컬럼분리하여 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-아미노페닐)유레아(5r)를 합성할 수 있다.

[0050] 단계 3에서는 51-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-아미노페닐)유레아(5r)를 넣고 아세톤에 용해한 후 염산(HCl)을 적가한 뒤 상온에서 교반하고, 녹지 않는 부분을 취하여 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-클로로아미노페닐)유레아(5s)를 합성할 수 있다. 이때 사용되는 용매는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올 등의 알콜 용매 또는 아세톤을 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

[0051] [반응식 3]



[0052]

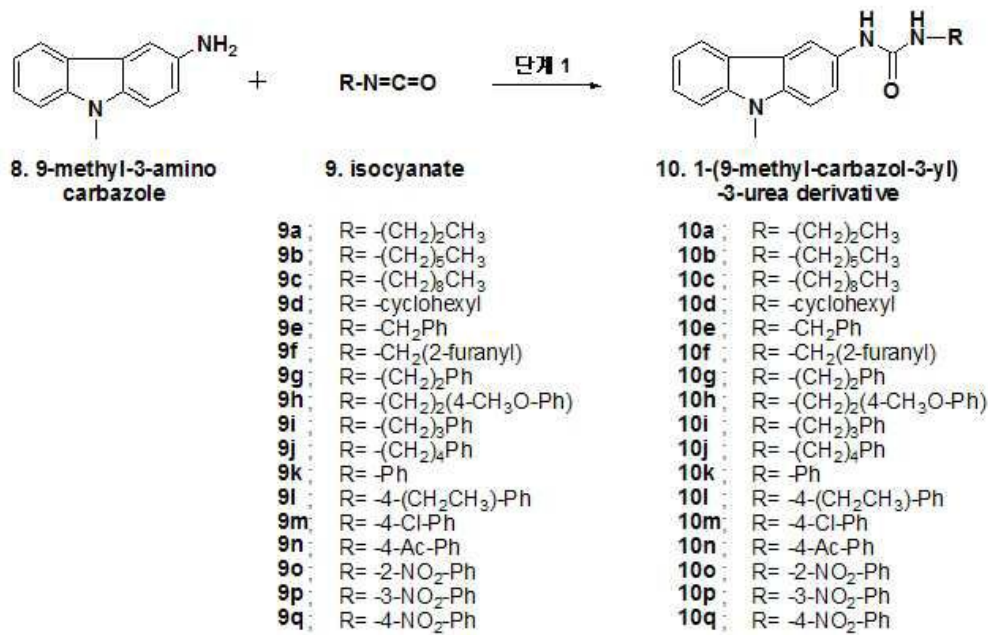
[0053] [반응식 3]은 9H-카바졸(1)에 요오드화메탄을 반응시켜 9-메틸 카바졸(6)을 제조 후, 이에 질산(HNO₃)을 반응시켜 9-메틸-3-니트로 카바졸(7)을 제조하여 이를 수소 가스(H₂ gas)로 환원시켜 9-메틸-3-아미노카바졸(8)을 제조하는 과정을 나타낸다.

[0054] 단계 1에서는 9H-카바졸(1)을 넣고 톨루엔으로 용해하여 수산화칼륨과 크라운 에테르(18-crown-6)를 넣어 가열 환류한 후, 여기에 요오드화메탄을 적가하고 가열 환류한 뒤, 실리카겔 컬럼분리를 통해 9-메틸-카바졸(6)을 합성할 수 있다.

[0055] 단계 2에서는 증류수와 9-메틸-카바졸(6)을 넣고 교반한 후, 60%(w/v) 질산(HNO₃)을 적가한 후 가열 환류하여 얻은 반응액에서 얻은 결정성 물질 9-메틸-3-니트로 카바졸(7)을 세척, 건조, 여과하여 단계 3 반응에 사용할 수 있다.

[0056] 단계 3에서는 고압반응기에 9-메틸-3-니트로 카바졸(7)을 넣고 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon)을 넣은 후, 이를 수소반응기 35psi에서 교반하여 반응액을 얻을 수 있다. 이 반응액에서 결정이 생성되는데, 아세톤을 첨가하여 결정을 용해한 후 이를 여과한 뒤 아세톤으로 세척하여 얻은 여액을 감압농축할 수 있다. 이렇게 얻은 농축물에 증류수를 넣고 염산용액을 적가하면서 교반한 후, 플라스크 내 결정이 염을 형성하여 증류수에 녹도록 하고, 반응액을 교반시킨 후 여과지에서 여과할 수 있다. 여과 후 얻은 여액에 수산화나트륨을 넣어 교반하고 플라스크 내에 결정이 생성되면 이를 증류수로 세척하고 여과하여 결정성 물질인 9-메틸-3-아미노카바졸(8)을 합성할 수 있다.

[0057] [반응식 4]



[0058]

[0059] [반응식 4]는 9-메틸-3-아민 카바졸(8)에 다양한 치환기를 갖는 이소시아네이트(9a-q, isocyanate)를 반응시켜 다양한 치환체를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-유레아 유도체(10a-q)를 제조하는 과정을 나타낸다.

[0060]

[반응식 4]에서는 9-메틸-3-아미노카바졸(8)을 넣고 무수 테트라히드로푸란으로 용해한 후 이소시아네이트(9a-q, 1.2~1.5eq)를 넣고, 상온에서 교반할 수 있다. 이때 사용되는 용매는 테트라히드로푸란 대신 반응에 악영향을 미치지 않는 용매인 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르 등을 이용하여 반응을 수행할 수 있다. 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 일반적으로 냉온 내지 상온에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 상온에서 수행할 수 있다. 반응 시간은 5시간 내지 96시간 동안 수행할 수 있고, 이를 통해 다양한 치환체를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-유레아 유도체(10a-q)를 합성할 수 있다.

발명의 효과

[0061]

본 발명은 카바졸 유레아 유도체를 함유하는 혈관 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 상기 카바졸 유레아 유도체는 혈소판 응집 억제 효과와 생체 내 안정성이 매우 우수하여 혈관 질환의 예방 또는 치료용 의약 조성물로 용이하게 이용가능하다. 한편, 한국등록특허 제1045027호, 한국등록특허 제1304425호에는 본 발명의 화합물들과 화학구조가 유사한 뮤라아폴린 A 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 혈관 질환의 치료 또는 예방용 조성물에 관한 기술이 개시되어 있지만, 본 발명의 화합물은 상기 한국등록특허 제1045027호, 한국등록특허 제1304425호에 개시된 화합물에 비해 혈소판 응집 억제 효과 및 생체 내 안정성이 현저하게 우수한 것으로 확인된다.

도면의 간단한 설명

[0062]

도 1은 본 발명의 화합물이 갖는 혈소판 응집 억제 효과를 나타내는 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063]

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.

[0064] [반응식 1] : 실시예 1 및 2 참조



[0065]

[0066] <실시예 1. 9H-3-니트로 카바졸(2)의 제조>

[0067] 상기 [반응식 1]의 단계 1에 나타난 바와 같이 500ml 라운드 플라스크에 200ml의 증류수와 9H-카바졸(1, 20g, 0.119mol)을 넣고 40℃에서 한 시간 동안 교반하였다. 여기에 70%(w/v) 질산(HNO₃, 18ml)을 적가한 후, 매 시간마다 10℃씩 올려 80-90℃로 유지하며 가열 환류하였다. 3시간 후 반응을 종료하였으며, 반응액은 실온으로 냉각하였다. 반응액에 생성된 결정성 물질을 여과한 후 증류수로 수 회 세척하였으며, 55℃ 건조기에서 1일간 건조시켰다. 이를 통해 얻은 결정에 60ml의 에틸아세테이트와 40ml의 아세톤을 넣고 초음파 세척기로 10분간 진탕시킨 후 여과하였으며 이를 건조하여 하기 물성치를 갖는 9H-3-니트로 카바졸(2)을 얻었다.

[0068] 수율 : 21.4%;

[0069] 고체상(Solid);

[0070] m.p.: 213℃;

[0071] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ_H 12.089(s, NH), 9.178(s, 1H), 8.384(d, J=7.6Hz, 1H), 8.308(d, J=9.2Hz, 1H), 7.646(d, J=8.8Hz, 1H), 7.615(d, J=8.0Hz, 1H), 7.528(t, J=8.0Hz, 1H), 7.304(t, J=8.0Hz, 1H).

[0072] <실시예 2. 9H-3-아미노 카바졸(3)의 제조>

[0073] 상기 [반응식 1]의 단계 2에 나타난 바와 같이 500ml 고압반응기에 9H-3-니트로 카바졸(2, 3.5g, 0.119mol)을 넣고 150ml의 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon, 10%, 350mg)을 넣었다. 이를 수소반응기 35psi에서 3시간 동안 교반하였으며, 반응액상 용액의 색깔이 노란빛이 사라지는 것을 확인 후 반응을 종료하였다. 반응액에 200ml의 아세톤을 넣고 결정을 용해하였으며, 이를 3장의 겹쳐진 여과지 위에서 여과하였고, 아세톤으로 수 회 세척한 후, 여액을 감압농축하여 농축물을 얻었다. 농축물이 포함된 플라스크에 증류수 200ml를 넣고 3M 염산용액을 천천히 적가하면서 교반하였으며 플라스크 내 결정이 염을 형성하여 완전히 증류수에 녹도록 하였다. 이때 용액의 산성도가 pH2-3이 되었다. 상기 용액을 10분간 더 교반시킨 후 여과지에서 여과하였고, 여액에 수산화나트륨을 소량씩 넣어 교반하였다. 용액의 염기도가 pH10-11 정도 되었을 때 플라스크 내에 결정이 생성되었고, 이를 증류수로 세척하고 여과하여 결정성 물질로서 하기 물성치를 갖는 9H-3-아미노 카바졸(3)을 얻었다.

[0074] 수율 : 70.3%;

[0075] 고체상(Solid);

[0076] m.p.: 257℃;

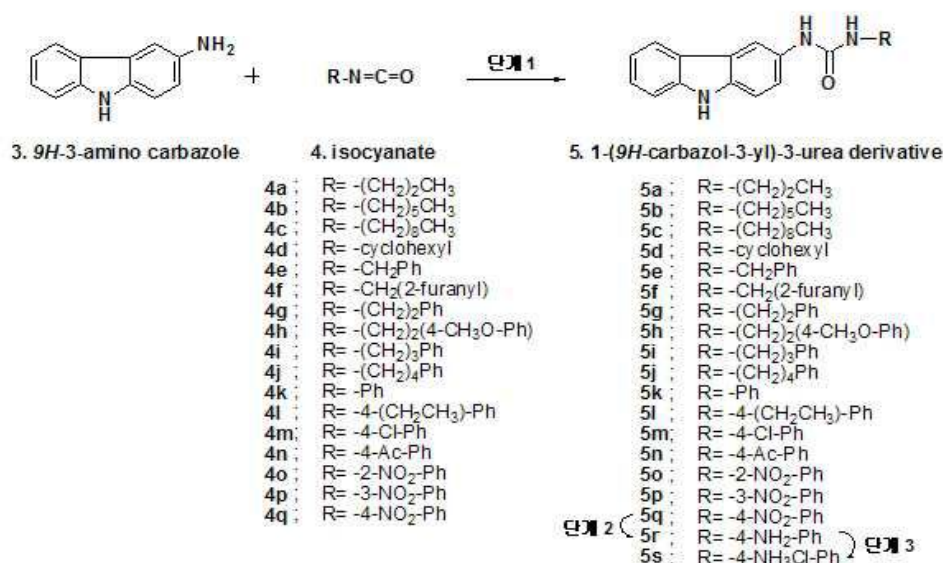
[0077] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 10.705(s, NH), 7.889(d, J=7.6Hz, 1H), 7.352(d, J=8.4Hz, 1H), 7.260(m, 2H), 7.182(d, J=8.4Hz, 1H), 7.026(t, J=8.0Hz, 1H), 6.757(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 4.674(s, NH)

[0078] 하기 표 1에 상기 실시예 1 및 2에서 합성된 화합물들의 화학식을 나타내었다.

표 1

No.	화합물	명칭	분자량	구조
1	2	9H-3-nitro carbazole	212.20	
2	3	9H-3-amino carbazole	182.22	

[반응식 2] : 실시예 3~21 참조



<실시예 3. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-프로필우레아(5a)의 제조>

상기 [반응식 2]의 단계 1에 나타난 바와 같이 100ml 라운드플라스크에 9H-3-아미노카바졸(3, 100mg, 0.549mmol, 1eq)을 넣고 30ml의 무수 테트라히드로퓨란(THF anhydrous)으로 용해한 후 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a)를 넣고, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 교반된 반응혼액을 감압 농축하여 농축액을 얻고, 순수한 생성물(5a)을 얻기 위해 상기 농축액을 이동상(n-헥산 : 에틸아세테이트 = 7:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-프로필우레아(5a)를 얻었다.

수율 : 76.7%;

고체상(Solid);

m.p.: 249℃;

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 11.023(s, NH), 8.283(s, NH), 8.142(s, 1H), 7.983(d, J=8.0Hz, 1H), 7.415(d, J=8.0Hz, 1H), 7.344-7.264(m, 3H), 7.092(t, J=7.6Hz, 1H), 6.066(t, J=5.6Hz, NH), 3.060(q, J=6.6Hz, 2H), 1.496-1.405(m, 2H), 0.881(t, J=7.4Hz, 3H);

¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_C 155.836, 140.227, 135.329, 132.324, 125.318, 122.395, 122.329, 119.966, 118.369, 118.081, 110.902, 110.746, 109.741, 40.974, 23.158, 11.402;

IT-TOF/MS: m/z 268.1418[M+H]⁺.

<실시예 4. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-헥실우레아(5b)의 제조>

- [0091] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 2.2당량의 헥실 이소시아네이트(4b)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-헥실 유레아(5b)를 얻었다.
- [0092] 수율 : 82.6%;
- [0093] 고체상(Solid);
- [0094] m.p.: 229℃;
- [0095] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.015(s, NH), 8.261(s, NH), 8.134(s, 1H), 7.978(d, J=7.8Hz, 1H), 7.413(d, J=8.0Hz, 1H), 7.341-7.258(m, 3H), 7.089(t, J=7.3Hz, 1H), 6.033(t, J=5.6Hz, NH), 3.084(td, J=6.4, 5.6Hz, 2H), 1.429-1.411(m, 2H), 1.275(m, 6H), 0.867(t, J=6.4Hz, 3H);
- [0096] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.853, 140.243, 135.353, 132.324, 125.318, 122.411, 122.354, 119.958, 118.386, 118.089, 110.910, 110.754, 109.766, 39.171, 31.094, 29.917, 26.138, 22.145, 13.962;
- [0097] IT-TOF/MS: m/z 332.1700[M+Na] $^{+}$.
- [0098] <실시예 5. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(5c)의 제조>
- [0099] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 노닐 이소시아네이트(4c)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-노닐 유레아(5c)를 얻었다.
- [0100] 수율 : 74.3%;
- [0101] 고체상(Solid);
- [0102] m.p.: 211℃;
- [0103] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.016(s, NH), 8.258(s, NH), 8.133(s, 1H), 7.979(d, J=7.8Hz, 1H), 7.414(d, J=8.0Hz, 1H), 7.341-7.258(m, 3H), 7.901(t, J=7.4Hz, 1H), 6.029(t, J=5.5Hz, NH), 3.082(td, J=6.1, 5.5Hz, 2H), 1.428(m, 2H), 1.355-1.253(m, 12H), 0.848(t, J=6.22Hz, 3H);
- [0104] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.795, 140.211, 135.312, 127.582, 125.293, 122.379, 122.313, 119.917, 118.345, 118.048, 110.869, 110.713, 109.708, 39.121, 31.292, 29.917, 29.028, 28.830, 28.690, 26.426, 22.096, 13.946;
- [0105] IT-TOF/MS: m/z 374.2187[M+Na] $^{+}$.
- [0106] <실시예 6. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(5d)의 제조>
- [0107] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 2.2당량의 시클로헥실 이소시아네이트(4d)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(5d)를 얻었다.
- [0108] 수율 : 82.1%;
- [0109] 고체상(Solid);
- [0110] m.p.: 242℃;
- [0111] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.024(s, NH), 8.212(s, NH), 8.134(s, 1H), 7.976(d, J=8.0Hz, 1H), 7.410(d, J=8.0Hz, 1H), 7.335-313(m, 2H), 7.252(d, J=10.4Hz, 1H), 7.088(t, J=7.2Hz, 1H), 6.010(d, J=7.6Hz, NH), 3.467(m, 1H), 1.807(m, 2H), 1.649(m, 2H), 1.524(m, 1H), 1.320-1.261(m, 2H), 1.175-1.150(m, 3H);

- [0112] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 155.688, 140.499, 137.230, 135.699, 132.357, 125.976, 122.724, 120.427, 118.888, 118.764, 111.371, 111.256, 110.285, 48.120, 33.498, 25.686, 24.854;
- [0113] IT-TOF/MS: m/z 308.1705[M+H] $^+$.
- [0114] <실시예 7. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-벤질우레아(5e)의 제조>
- [0115] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.5당량의 벤질 이소시아네이트(4e)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-벤질우레아(5e)를 얻었다.
- [0116] 수율 : 61.3%;
- [0117] 고체상(Solid);
- [0118] m.p.: 228℃;
- [0119] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_H 11.046(s, NH), 8.453(s, NH), 8.181(s, 1H), 7.998(d, J=8.0Hz, 1H), 7.428(d, J=8.0Hz, 1H), 7.369-7.236(m, 9H), 7.098(t, J=7.4Hz, 1H), 6.564(t, J=6.0Hz, NH), 4.331(d, J=6.0Hz, 2H);
- [0120] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 155.853, 140.672, 140.252, 135.452, 132.151, 128.306(*2), 127.145(*2), 126.676, 125.359, 122.403, 122.362, 119.999, 118.493, 118.122, 110.927, 110.787, 109.947, 42.859;
- [0121] IT-TOF/MS: m/z 316.1447[M+H] $^+$.
- [0122] <실시예 8. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-퍼퓨릴우레아(5f)의 제조>
- [0123] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 퍼퓨릴 이소시아네이트(4f)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-퍼퓨릴우레아(5f)를 얻었다.
- [0124] 수율 : 84.2%;
- [0125] 고체상(Solid);
- [0126] m.p.: 238℃;
- [0127] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_H 11.043(s, NH), 8.403(s, NH), 8.151(s, 1H), 7.993(d, J=7.6Hz, 1H), 7.587(d, J=2.0Hz, 1H), 7.420(d, J=8.4Hz, 1H), 7.357-7.274(m, 3H), 7.096(t, J=7.4Hz, 1H), 6.473(t, J=5.6Hz, NH), 6.397(dd, J=2.0, 3.2Hz, 1H), 6.266(d, J=3.2Hz, 1H), 4.308(d, J=5.6Hz, 2H);
- [0128] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 155.482, 153.408, 141.997, 140.227, 135.469, 131.978, 125.359, 122.362, 122.329, 119.991, 118.427, 118.114, 110.919, 110.779, 110.458, 109.922, 106.399, 36.215;
- [0129] IT-TOF/MS: m/z 306.1251[M+H] $^+$.
- [0130] <실시예 9. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-펜에틸우레아(5g)의 제조>
- [0131] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.5당량의 펜에틸 이소시아네이트(4g)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-펜에틸우레아(5g)를 얻었다.
- [0132] 수율 : 61.9%;
- [0133] 고체상(Solid);
- [0134] m.p.: 240℃;

- [0135] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.029(s, NH), 8.374(s, NH), 8.150(s, 1H), 7.988(d, J=8.0Hz, 1H), 7.417(d, J=8.0Hz, 1H), 7.344-7.190 (m, 8H), 7.095(t, J=7.2Hz, 1H), 6.053(t, J=5.6Hz, NH), 3.360(td, J=5.6, 7.2Hz, 2H), 2.764(t, J=7.2Hz, 2H);
- [0136] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.729, 140.277, 139.692, 135.362, 132.225, 128.718, 128.388, 126.075, 125.326, 122.395, 122.337, 119.975, 118.369, 118.098, 110.910, 110.762, 109.783, 40.793, 36.067;
- [0137] IT-TOF/MS: m/z 330.1588[M+H] $^{+}$.
- [0138] <실시예 10. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아(5h)의 제조>
- [0139] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.5당량의 4-메톡시페닐 이소시아네이트(4h)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시페닐)우레아(5h)를 얻었다.
- [0140] 수율 : 94.2%;
- [0141] 고체상(Solid);
- [0142] m.p.: 225°C;
- [0143] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.045(s, NH), 8.393(s, NH), 8.178(s, 1H), 8.001(d, J=7.6Hz, 1H), 7.434(d, J=8.0Hz, 1H), 7.367-7.285(m, 3H), 7.161(d, J=8.8Hz, 2H), 7.103(t, J=7.4Hz, 1H), 6.868(d, J=8.4Hz, 2H), 6.038(s, NH), 3.710(s, 3H), 3.336-3.320(m, 2H), 2.703(t, J=7.2Hz, 2H);
- [0144] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 157.672, 155.779, 140.260, 135.403, 132.258, 131.492, 129.656(*2), 125.342, 122.428, 122.379, 119.991, 118.410, 118.114, 113.800(*2), 110.927, 110.779, 109.832, 54.961, 41.031, 35.161;
- [0145] IT-TOF/MS: m/z 360.1692[M+H] $^{+}$.
- [0146] <실시예 11. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐프로필우레아(5i)의 제조>
- [0147] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.5당량의 페닐프로필 이소시아네이트(4i)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐프로필우레아(5i)를 얻었다.
- [0148] 수율 : 80.6%;
- [0149] 고체상(Solid);
- [0150] m.p.: 195°C;
- [0151] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.027(s, NH), 8.314(s, NH), 8.145(s, 1H), 7.982(d, J=7.6Hz, 1H), 7.414(d, J=8.0Hz, 1H), 7.345-7.155(m, 8H), 7.091(t, J=7.2Hz, 1H), 6.138(t, J=5.6Hz, NH), 3.112(td, J=6.5, 5.6Hz, 2H), 2.616(t, J=7.6Hz, 2H), 1.743(quint, J=7.4Hz, 2H);
- [0152] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.844, 141.799, 140.227, 135.337, 132.291, 128.339, 128.323, 125.754, 125.326, 122.395, 122.329, 119.975, 118.402, 118.098, 110.910, 110.754, 109.783, 39.294, 32.568, 31.768;
- [0153] IT-TOF/MS: m/z 344.1740[M+H] $^{+}$.
- [0154] <실시예 12. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐부틸우레아(5j)의 제조>
- [0155] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 페닐부틸 이소시아네이트(4j)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-

3-페닐부틸유레아(5j)를 얻었다.

[0156] 수율 : 88.4%;

[0157] 고체상(Solid);

[0158] m.p.: 193°C;

[0159] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.029(s, NH), 8.266(s, NH), 8.132(s, 1H), 7.978(d, J=7.6Hz, 1H), 7.414(d, J=8.0Hz, 1H), 7.340-157(m, 8H), 7.089(t, J=7.4Hz, 1H), 6.065(t, J=5.6Hz, NH), 3.113(t, J=6.0Hz, 2H), 2.596(t, J=7.4Hz, 2H), 1.594-575(m, 2H), 1.469-1.451(m, 2H);

[0160] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 115.803, 142.219, 140.219, 135.320, 132.299, 128.323, 128.257, 125.672, 125.318, 122.387, 122.321, 119.958, 118.377, 118.081, 110.902, 110.738, 109.750, 39.286, 34.898, 29.637, 28.509;

[0161] IT-TOF/MS: m/z 358.1906[M+H] $^+$.

[0162] <실시예 13. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(5k)의 제조>

[0163] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 페닐 이소시아네이트(4k)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(5k)를 얻었다.

[0164] 수율 : 72.5%;

[0165] 고체상(Solid);

[0166] m.p.: 368°C;

[0167] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.105(s, NH), 8.632(s, NH), 8.565(s, NH), 8.225(s, 1H), 8.042(d, J=7.6Hz, 1H), 7.494-7.350(m, 6H), 7.274(t, J=7.8Hz, 2H), 7.117(t, J=7.4Hz, 1H), 6.948(t, J=7.4Hz, 1H);

[0168] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 153.078, 140.276, 140.087, 135.806, 131.253, 128.775(*2), 125.482, 122.387, 122.354, 121.522, 120.098, 118.789, 118.229, 118.056(*2), 110.976, 110.910, 110.515;

[0169] IT-TOF/MS: m/z 324.1107[M+Na] $^+$.

[0170] <실시예 14. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(5l)의 제조>

[0171] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 2-에틸페닐 이소시아네이트(4l)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(5l)를 얻었다.

[0172] 수율 : 64.5%;

[0173] 고체상(Solid);

[0174] m.p.: 258°C;

[0175] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.063(s, NH), 8.497(d, J=4.0Hz, 2H), 8.191(s, NH), 8.006(d, J=7.6Hz, 1H), 7.421-7.296(m, 6H), 7.100-7.063(m, 3H), 4.491(q, J=7.6Hz, 2H), 1.117(t, J=7.6Hz, 3H);

[0176] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 153.144, 140.285, 137.716, 136.860, 135.765, 131.385, 127.977(*2), 125.466, 122.403, 122.370, 120.090, 118.740, 118.229(*2), 110.968, 110.894, 110.425, 27.530, 15.839;

[0177] IT-TOF/MS: m/z 352.1398[M+Na] $^+$.

[0178] <실시예 15. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(5m)의 제조>

- [0179] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 4-클로로페닐 이소시아네이트(4m)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)유레아(5m)를 얻었다.
- [0180] 수율 : 70.5%;
- [0181] 고체상(Solid);
- [0182] m.p.: 369℃;
- [0183] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.116(s, NH), 8.787(s, NH), 8.604(s, NH), 8.217(s, 1H), 8.040(d, J=8.0Hz, 1H), 7.518(d, J=8.8Hz, 2H), 7.454-7.308(m, 6H), 7.117(t, J=7.2Hz, 1H);
- [0184] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 152.971, 140.276, 139.107, 135.905, 131.015, 128.594(*2), 125.499, 124.988, 122.378, 122.329, 120.090, 119.571(*2), 118.921, 118.246, 110.976, 110.902, 110.737;
- [0185] IT-TOF/MS: m/z 358.0702[M+Na] $^{+}$.
- [0186] <실시예 16. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(5n)의 제조>
- [0187] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 9-아세틸페닐 이소시아네이트(4n)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)유레아(5n)를 얻었다.
- [0188] 수율 : 59.5%;
- [0189] 고체상(Solid);
- [0190] m.p.: 266℃;
- [0191] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.116(s, NH), 9.071(s, NH), 8.700(s, NH), 8.224(s, 1H), 8.035(d, J=7.6Hz, 1H), 7.887(d, J=8.8Hz, 2H), 7.598(d, J=8.8Hz, 2H), 7.440-7.318 (m, 4H), 7.103(t, J=7.6Hz, 1H), 2.468(s, 3H);
- [0192] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 196.283, 152.667, 144.763, 140.293, 136.020, 130.776, 130.150, 129.706(*2), 125.556, 122.395, 122.321, 120.131, 118.954, 118.295, 116.978(*2), 111.009, 110.960, 110.853, 26.344;
- [0193] IT-TOF/MS: m/z 366.1218[M+Na] $^{+}$.
- [0194] <실시예 17. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(5o)의 제조>
- [0195] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 2-니트로페닐 이소시아네이트(4o)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)유레아(5o)를 얻었다.
- [0196] 수율 : 89.5%;
- [0197] 고체상(Solid);
- [0198] m.p.: 184℃;
- [0199] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.168(s, NH), 9.802(s, NH), 9.643(s, NH), 8.408(d, J=8.8Hz, 1H), 8.270(s, 1H), 8.100(d, J=8.4Hz, 1H), 8.043(d, J=7.6Hz, 1H), 7.696(t, J=7.8Hz, 1H), 7.468-7.343(m, 4H), 7.191-7.108(m, 2H);
- [0200] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 152.214, 140.309, 137.214, 136.185, 135.510, 135.057, 130.628, 125.598, 125.441, 122.403, 122.337, 122.321, 121.843, 120.090, 119.020, 118.345, 111.042(*3);

- [0201] IT-TOF/MS: m/z 369.0946[M+Na]⁺.
- [0202] <실시예 18. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(5p)의 제조>
- [0203] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 3-니트로페닐 이소시아네이트(4p)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)유레아(5p)를 얻었다.
- [0204] 수율 : 79.7%;
- [0205] 고체상(Solid);
- [0206] m.p.: 234℃;
- [0207] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 11.209(s, NH), 9.263(s, NH), 8.810(s, 1H), 8.697(s, NH), 8.318(s, 1H), 8.136(d, J=8.0Hz, 1H), 7.874(d, J=8.4Hz, 1H), 7.792(d, J=9.5Hz, 1H), 7.626(t, J=8.0Hz, 1H), 7.528-7.408(m, 4H), 7.191(t, J=7.4Hz, 1H);
- [0208] ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_C 152.930, 148.180, 141.454, 140.285, 136.069, 130.652, 130.027, 125.540, 124.165, 122.387, 122.329, 120.147, 119.143, 118.295, 115.957, 111.956, 111.116, 110.993, 110.927;
- [0209] IT-TOF/MS: m/z 369.0932[M+Na]⁺.
- [0210] <실시예 19. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q)의 제조>
- [0211] 라운드 플라스크에 1.5당량의 프로필 이소시아네이트(4a) 대신 1.2당량의 4-니트로페닐 이소시아네이트(4q)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 3의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q)를 얻었다.
- [0212] 수율 : 87.4%;
- [0213] 고체상(Solid);
- [0214] m.p.: 265℃;
- [0215] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 11.145(br, NH), 9.240(br, NH), 8.364(s, 1H), 8.191(d, J=8.8Hz, 2H), 8.052(d, J=7.6Hz, 1H), 7.727(d, J=8.8Hz, 2H), 7.461-7.341(m, 4H), 7.124(t, J=7.2Hz, 1H), 3.339(br, NH);
- [0216] ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_C 152.494, 146.945, 140.647, 140.285, 136.127, 130.521, 125.573(*2), 125.202, 122.370, 122.296, 120.123, 119.020, 118.312, 117.258(*2), 111.009, 110.968;
- [0217] IT-TOF/MS: m/z 369.0955[M+Na]⁺.
- [0218] <실시예 20. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-아미노페닐)유레아(5r)의 제조>
- [0219] 상기 [반응식 2]의 단계 2에 나타난 바와 같이 500ml 고압반응기에 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q, 500mg, 1.44mmol)를 넣고 100ml의 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon, 50mg)을 넣었다. 이를 수소반응기 35psi에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트 상에서 여과하였으며 에탄올로 수 회 세척한 후, 여액을 감압농축하였다. 순수한 생성물(5r)을 얻기 위해 상기 농축액을 이동상(n-헥산 : 에틸아세테이트 = 2:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-아미노페닐)유레아(5r)를 얻었다.
- [0220] 수율 : 8.2%;
- [0221] 고체상(Solid);
- [0222] m.p.: 343℃;

- [0223] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 11.071(s, NH), 8.449(s, NH), 7.127-7.083(m, 2H), 8.190(s, 1H+NH), 8.010(d, J=8.0Hz, 1H), 7.436-7.336(m, 5H), 7.127(s, NH), 7.104(s, 1H), 6.858(s, 1H+NH), 6.655(s, NH), 6.534(d, J=8.4Hz, 1H);
- [0224] ^{13}C NMR(150MHz, DMSO) δ_{C} 153.4, 143.7, 140.2, 139.1, 135.5, 131.7, 125.3, 124.9, 122.3, 120.5, 120.0, 118.5, 118.1, 114.1, 110.9, 110.8, 110.0;
- [0225] IT-TOF/MS: m/z 317.1262[M+H] $^{+}$.
- [0226] <실시예 21. 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-클로로아미노페닐)우레아(5s)의 제조>
- [0227] 상기 [반응식 2]의 단계 3에 나타난 바와 같이 50ml 라운드플라스크에 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-아미노페닐)우레아(5r, 50mg, 0.16mmol)를 넣고 30ml의 아세톤에 용해한 후 3N 염산(HCl)을 적가하였다. 이를 상온에서 3시간 동안 교반하였으며 녹지 않는 부분을 거름종이 위에서 여과하여 아세톤으로 수회 세척한 후 걸러진 결정을 건조시켜 하기 물성치를 갖는 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(n-클로로아미노페닐)우레아(5s)를 얻었다.
- [0228] 수율 : 24.8%;
- [0229] 고체상(Solid);
- [0230] m.p.: 236°C;
- [0231] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 11.138(br, NH), 10.005(br, NH $_3$ Cl), 9.298(s, NH), 9.004(s, NH), 8.225(s, 1H), 8.026(d, J=8.0Hz, 1H), 7.597(d, J=8.4Hz, 2H), 7.452-7.333(m, 4H), 7.285(d, J=8.6Hz, 2H), 7.114(t, J=7.4Hz, 1H);
- [0232] ^{13}C NMR(150MHz, DMSO) δ_{C} 153.072, 140.270, 140.226, 135.808, 131.171, 125.455, 124.456, 123.683, 122.341, 122.320, 120.008, 118.645, 118.572, 118.222, 110.975, 110.909, 110.319.
- [0233] 하기 표 2 상기 실시예 3~21에서 합성된 화합물들의 화학식을 나타내었다.

표 2

No.	화합물	명칭	분자량	구조
3	5a	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-propylurea	267.33	
4	5b	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-hexylurea	309.41	
5	5c	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-nonylurea	351.49	
6	5d	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-cyclohexylurea	307.39	
7	5e	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-benzylurea	315.37	
8	5f	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-(furfuryl)urea	305.33	
9	5g	1-(9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)-3-phenethylurea	329.40	

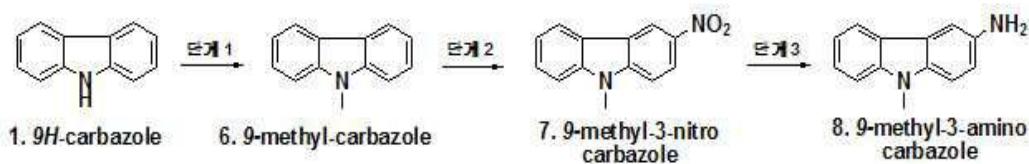
[0234]

10	5h	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-methoxyphenethyl)urea	359.42	
11	5i	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-phenylpropylurea	343.42	
12	5j	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-phenylbutylurea	357.45	
13	5k	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-phenylurea	301.34	
14	5l	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-ethylphenyl)urea	329.40	
15	5m	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)urea	335.79	
16	5n	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-acetylphenyl)urea	343.38	
17	5o	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(2-nitrophenyl)urea	346.34	
18	5p	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(3-nitrophenyl)urea	346.34	
19	5q	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)urea	346.34	
20	5r	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-aminophenyl)urea	316.36	
21	5s	1-(9H-carbazol-3-yl)-3-(4-chloroaminophenyl)urea	352.82	

[0235]

[0236]

[반응식 3] : 실시예 22~24 참조



[0237]

[0238]

<실시예 22. 9-메틸-카바졸(6)의 제조>

[0239]

상기 [반응식 3]의 단계 1에 나타난 바와 같이 500ml 라운드 플라스크에 9H-카바졸(1, 20g, 0.119mol)을 넣고 톨루엔으로 용해한 후 3당량의 수산화칼륨(KOH)과 0.1당량의 크라운 에테르(18-crown-6)를 넣어 20분간 가열환류하였다. 여기에 요오드화메탄을 천천히 적가시킨 후 110℃에서 24시간 가열환류하였다. 이를 실온으로 냉각 후 감압농축하였으며, 순수한 생성물(6)을 얻기 위해 상기 농축액을 이동상(n-헥산 : 에틸아세테이트 = 15:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 하기 물성치를 갖는 9-메틸-카바졸(6)을 얻었다.

[0240]

수율 : 80.3%;

[0241]

고체상(Solid);

[0242]

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ_H 8.088(d, J=6.8Hz, 2H), 7.464(t, J=7.6Hz, 2H), 7.374(d, J=8.0Hz, 2H),

7.223(t, J=7.4Hz, 2H), 3.809(s, 3H);

¹³C NMR(CDC1₃, 100MHz) : δ c 140.927, 125.622, 122.708, 120.255, 118.773, 108.375, 28.995.

<실시예 23. 9-메틸-3-니트로 카바졸(7)의 제조>

상기 [반응식 3]의 단계 2에 나타난 바와 같이 500ml 라운드 플라스크에 100ml의 증류수와 9-메틸카바졸(6, 10g, 0.055mol)을 넣고 40℃에서 한 시간 동안 교반하였다. 여기에 9ml의 60% 질산(HNO₃)을 적가한 후, 매 시간 마다 10℃씩 올려 80-90℃로 유지하며 가열 환류하였다. 3시간 후 반응을 종료하였으며, 반응액을 실온으로 냉각한 후 감압농축 하였다. 반응액에 생성된 결정성 물질은 여과한 후 증류수로 수 회 세척하였으며, 55℃ 건조기에서 1일간 건조시켰다. 얻어진 결정은 40ml의 에틸아세테이트와 20ml의 아세톤을 넣고 초음파 세척기로 10분간 진탕시킨 후 여과하였으며 이를 건조하여 하기 물성치를 갖는 9-메틸-3-니트로 카바졸(7)을 얻었다.

수율 : 45.3%;

고체상(Solid);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ_H 9.125(d, J=2.0Hz, 1H), 8.367(d, J=7.6Hz, 1H), 8.314(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.721(d, J=9.2Hz, 1H), 7.674(d, J=8.4Hz, 1H), 7.571(t, J=7.6Hz, 1H), 7.318(t, J=7.4Hz, 1H), 3.922(s, CH₃).

<실시예 24. 9-메틸-3-아미노 카바졸(8)의 제조>

상기 [반응식 3]의 단계 3에 나타난 바와 같이 500ml 고압반응기에 9-메틸-3-니트로 카바졸(7, 5g, 0.022mol)을 넣고 200ml의 에탄올로 용해한 후 팔라듐 액티베이트드 카본(Pd activated carbon, 10%, 500mg)을 넣었다. 이를 수소반응기 35psi에서 3시간 동안 교반하였으며, 반응액상 용액의 색깔이 노란빛이 사라지는 것을 확인 후 반응을 종료하였다. 반응액에 400ml의 아세톤을 넣고 결정을 용해하였으며, 이를 3장의 겹쳐진 여과지 위에서 여과하였으며 아세톤으로 수 회 세척한 후, 여액을 감압농축 하였다. 농축된 플라스크에 증류수 400ml을 넣고 3M 염산용액을 천천히 적가하면서 교반하였으며 플라스크 내 결정이 염을 형성하여 완전히 증류수에 녹도록 하였다. 이때 용액의 산성도는 pH2-3이 되었다. 반응액을 10분간 더 교반시킨 후 여과지에서 여과하였으며, 여액에 수산화나트륨을 소량씩 넣어 교반하였으며, 용액의 염기도가 pH10-11 정도 되면 플라스크 내에 결정이 생성되어 이를 증류수로 세척하여 여과하여 결정성 물질의 하기 물성치를 갖는 9-메틸-3-아미노카바졸(8)을 얻었다.

수율 : 69.3%;

고체상(Solid);

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 7.918(d, J=7.6Hz, 1H), 7.432(d, J=8.4Hz, 1H), 7.344(t, J=7.0Hz, 1H), 7.272(d, J=6.4Hz, 1H), 7.259(s, 1H), 7.059(t, J=7.2Hz, 1H), 6.824(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.728(s, NH₂), 3.746(s, CH₃);

¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ c 141.577, 140.853, 133.970, 125.038, 122.593, 121.679, 119.851, 117.571, 115.101, 109.297, 108.712, 104.011, 28.872.

하기 표 3에 상기 실시예 22-24에서 합성된 화합물들의 화학식을 나타내었다.

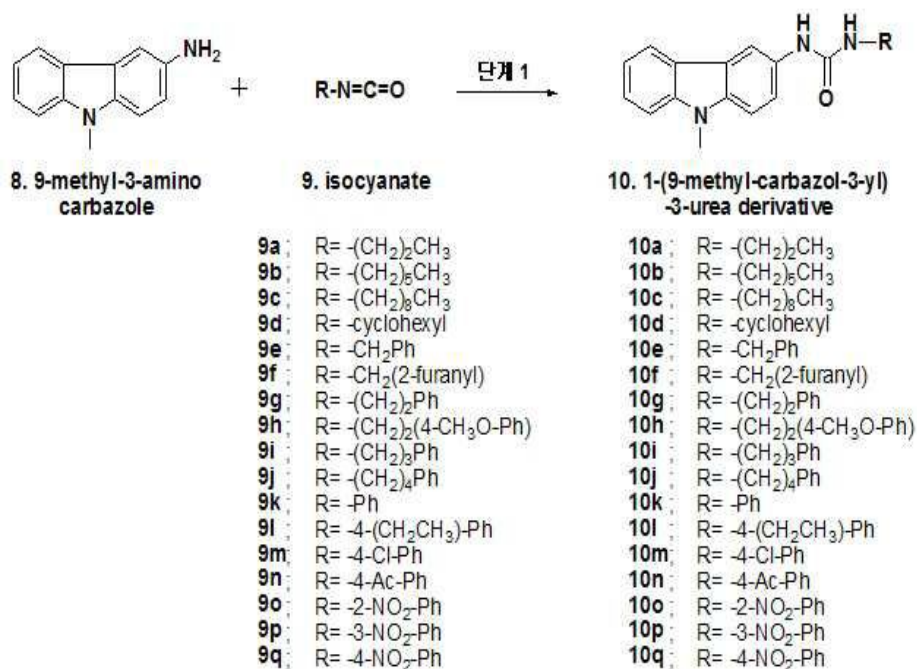
표 3

No.	화합물	명칭	분자량	구조
22	6	9-methyl-carbazole	181.23	
23	7	9-methyl-3-nitro carbazole	226.23	
24	8	9-methyl-3-amino carbazole	196.25	

[0256]

[0257]

[반응식 4] : 실시예 25~41 참조



[0258]

[0259]

<실시예 25. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필우레아(10a)의 제조>

[0260]

상기 [반응식 4]의 단계 1에 나타난 바와 같이 100ml 라운드플라스크에 9-메틸-3-아미노카바졸(8, 100mg, 0.510mmol, 1eq)을 넣고 30ml의 무수 테트라히드로퓨란(THF anhydrous)으로 용해한 후 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a)를 넣고, 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 교반된 반응혼액은 감압 농축하였으며 순수한 생성물(10a)을 얻기 위해 상기 농축액을 이동상(n-헥산 : 에틸아세테이트 = 8:1)을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필우레아(10a)를 얻었다.

[0261]

수율 : 76.7%;

[0262]

고체상(Solid);

[0263]

m.p.: 186℃;

[0264]

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 8.320(s, NH), 8.182(d, J=2.0Hz, 1H), 8.023(d, J=7.6Hz, 1H), 7.517(d,

J=8.0Hz, 1H), 7.454-7.354(m, 3H), 7.140(t, J=7.2Hz, 1H), 6.078(t, J=5.6Hz, NH), 3.815(s, CH₃), 3.065(td, J=6.8, 5.6Hz, 2H), 1.482-1.410(m, 2H), 0.884(t, J=7.6Hz, 3H);

[0265] ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_c 155.779, 140.968, 136.325, 132.636, 125.507, 121.876, 121.835, 120.008, 118.246(*2), 109.725, 109.025, 108.926, 40.957, 28.946, 23.133, 11.385;

[0266] IT-TOF/MS: m/z 304.1384[M+Na]⁺.

[0267] <실시예 26. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(10b)의 제조>

[0268] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.7당량의 헥실 이소시아네이트(9b)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-헥실유레아(10b)를 얻었다.

[0269] 수율 : 72.2%;

[0270] 고체상(Solid);

[0271] m.p.: 171°C;

[0272] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 8.326(s, NH), 8.191(s, 1H), 8.024(d, J=7.6Hz, 1H), 7.514(d, J=8.0Hz, 1H), 7.454-7.361(m, 3H), 7.140(t, J=7.4Hz, 1H), 6.066(t, J=5.6Hz, NH), 3.813(s, CH₃), 3.096(td, J=5.6, 6.4Hz, 2H), 1.433-1.274(m, 2H), 1.274(m, 6H), 0.868(t, J=6.8Hz, 3H);

[0273] ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_c 155.770, 140.968, 136.317, 132.636, 125.499, 121.876, 121.843, 119.991, 118.238(*2), 109.700, 109.009, 108.910, 39.146, 31.061, 29.876, 28.921, 26.105, 22.113, 13.937;

[0274] IT-TOF/MS: m/z 346.1868[M+Na]⁺.

[0275] <실시예 27. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(10c)의 제조>

[0276] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.4당량의 노닐 이소시아네이트(9c)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-노닐유레아(10c)를 얻었다.

[0277] 수율 : 96.7%;

[0278] 고체상(Solid);

[0279] m.p.: 163°C;

[0280] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ_H 8.316(s, NH), 8.186(d, J=2.0Hz, 1H), 8.020(d, J=7.6Hz, 1H), 7.513(d, J=8.4Hz, 1H), 7.450-7.353(m, 3H), 7.137(t, J=7.4Hz, 1H), 6.056(t, J=5.8Hz, NH), 3.812(s, CH₃), 3.089(td, J=6.8, 5.8Hz, 2H), 1.430(m, 2H), 1.264-1.244(m, 12H), 0.842(t, J=6.8Hz, 3H);

[0281] ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) : δ_c 155.754, 140.976, 136.317, 132.653, 125.491, 121.885, 121.852, 119.991, 118.229(*2), 109.692, 109.017, 108.910, 39.138, 31.300, 29.925, 29.036, 28.929, 28.847, 28.699, 26.443, 22.113, 13.962;

[0282] IT-TOF/MS: m/z 388.2333[M+Na]⁺.

[0283] <실시예 28. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(10d)의 제조>

[0284] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 시클로헥실 이소시아네이트(9d)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-시클로헥실유레아(10d)를 얻었다.

[0285] 수율 : 73.3%;

- [0286] 고체상(Solid);
- [0287] m.p.: 261℃;
- [0288] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.234(s, NH), 8.182(s, NH), 8.023(d, J=8.0Hz, 1H), 7.517(d, J=8.0Hz, 1H), 7.453-7.396(m, 2H), 7.354(d, J=8.0Hz, 1H), 7.141(t, J=7.4Hz, 1H), 6.002(d, J=7.6Hz, 1H), 3.816(s, CH_3), 3.489(m, 1H), 1.843-1.813(m, 2H), 1.655(m, 2H), 1.529(m, 1H), 1.325-1.270(m, 2H), 1.187-1.159(m, 3H);
- [0289] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 154.964, 140.968, 136.284, 132.628, 125.499, 121.843(*2), 119.991, 118.229, 118.098, 109.536, 109.017, 108.935, 47.667, 33.120, 28.929, 25.274, 24.426;
- [0290] IT-TOF/MS: m/z 344.1714[M+Na] $^+$.
- [0291] <실시예 29. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(10e)의 제조>
- [0292] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 벤질 이소시아네이트(9e)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-벤질유레아(10e)를 얻었다.
- [0293] 수율 : 77.8%;
- [0294] 고체상(Solid);
- [0295] m.p.: 244℃;
- [0296] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.491(s, NH), 8.214(d, J=2.0Hz, 1H), 8.033(d, J=7.6Hz, 1H), 7.521(d, J=8.0Hz, 1H), 7.459(d, J=8.8Hz, 1H), 7.438-7.384(m, 2H), 7.360-7.328(m, 4H), 7.259-7.238(m, 1H), 7.143(t, J=7.2Hz, 1H), 6.575(t, J=6.0Hz, NH), 4.330(d, J=5.6Hz, 2H), 3.819(s, CH_3);
- [0297] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 100MHz) : δ_{C} 155.779, 140.984, 140.630, 136.424, 132.464, 128.290(*2), 127.137(*2), 126.668, 125.540, 121.852(*2), 120.032, 118.361, 118.279, 109.898, 109.050, 108.967, 42.842, 28.954;
- [0298] IT-TOF/MS: m/z 352.1392[M+Na] $^+$.
- [0299] <실시예 30. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-퍼퓨릴유레아(10f)의 제조>
- [0300] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 퍼퓨릴 이소시아네이트(9f)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-퍼퓨릴유레아(10f)를 얻었다.
- [0301] 수율 : 66.4%;
- [0302] 고체상(Solid);
- [0303] m.p.: 219℃;
- [0304] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.460(s, NH), 8.199(d, J=1.6Hz, 1H), 8.036(d, J=8.0Hz, 1H), 7.588(d, J=0.8Hz, 1H), 7.521(d, J=8.4Hz, 1H), 7.469-7.370(m, 3H), 7.144(t, J=7.4Hz, 1H), 6.502(t, J=5.6Hz, 1H), 6.399(t, J=2.4, 1H), 6.272(d, J=3.2Hz, 1H), 4.317(d, J=6.0Hz, 2H), 3.791(s, CH_3);
- [0305] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.499, 153.383, 141.997, 140.993, 136.473, 132.299, 125.556, 121.852(*2), 120.040, 118.328, 118.295, 110.449, 109.914, 109.050, 108.984, 106.407, 36.215, 28.954;
- [0306] IT-TOF/MS: m/z 342.1184[M+Na] $^+$.
- [0307] <실시예 31. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-펜에틸유레아(10g)의 제조>

- [0308] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 헥센에틸이소시아네이트(9g)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-펜에틸유레아(10g)를 얻었다.
- [0309] 수율 : 67.5%;
- [0310] 고체상(Solid);
- [0311] m.p.: 209℃;
- [0312] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.427(s, NH), 8.202(d, J=2.0Hz, 1H), 8.032(d, J=7.6Hz, 1H), 7.517(d, J=8.0Hz, 1H), 7.457-7.396(m, 2H), 7.367(dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 7.333-7.296(m, 2H), 7.253(d, J=6.8Hz, 2H), 7.227-7.191(m, 1H), 7.145(t, J=7.2Hz, 1H), 6.078(t, J=5.6Hz, NH), 3.813(s, CH_3), 3.390-3.334(m, 2H), 2.771(t, J=7.4Hz, 2H);
- [0313] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 155.713, 140.993, 139.684, 136.382, 132.554, 128.718(*2), 128.388(*2), 126.075, 125.540, 121.868, 120.040, 118.287(*2), 109.799, 109.050, 108.967;
- [0314] IT-TOF/MS: m/z 366.1545[M+Na] $^+$.
- [0315] <실시예 32. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(10h)의 제조>
- [0316] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 4-메톡시펜에틸 이소시아네이트(9h)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-메톡시펜에틸)유레아(10h)를 얻었다.
- [0317] 수율 : 52.5%;
- [0318] 고체상(Solid);
- [0319] m.p.: 209℃;
- [0320] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.414(s, NH), 8.197(d, J=2.0Hz, 1H), 8.030(d, J=7.6Hz, 1H), 7.517(d, J=8.0Hz, 1H), 7.455-7.397(m, 2H), 7.362(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.174-7.125(m, 3H), 6.872(d, J=8.4Hz, 2H), 6.034(t, J=5.8Hz, 1H), 3.814(s, CH_3), 3.714(s, CH_3), 3.327-3.293(m, 2H), 2.698(t, J=7.0Hz, 2H);
- [0321] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 157.656, 155.680, 140.976, 136.358, 132.571, 131.467, 129.640(*2), 125.523, 121.885(*2), 120.016, 118.262(*2), 113.792(*2), 109.758, 109.033, 108.951, 54.969, 40.998, 35.128, 28.937;
- [0322] IT-TOF/MS: m/z 396.1660[M+Na] $^+$.
- [0323] <실시예 33. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐프로필유레아(10i)의 제조>
- [0324] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 페닐프로필 이소시아네이트(9i)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐프로필 유레아(10i)를 얻었다.
- [0325] 수율 : 73.9%;
- [0326] 고체상(Solid);
- [0327] m.p.: 181℃;
- [0328] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.356(s, NH), 8.191(d, J=2.0Hz, 1H), 8.025(d, J=8.4Hz, 1H), 7.517(d, J=8.4Hz, 1H), 7.436(t, J=8.8Hz, 2H), 7.376(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 7.303-266(m, 2H), 7.222(d, J=6.8Hz, 2H), 7.231-7.214(m, 2H), 6.153(t, J=5.6Hz, NH), 3.815(s, CH_3), 3.121(dt, J=6.4, 6.8Hz, 2H), 2.619(t,

J=7.6Hz, 2H), 1.758(quint, J=7.2Hz, 2H);

[0329] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 155.803, 141.775, 140.984, 136.358, 132.604, 128.314(*4), 125.737, 125.523, 121.885, 121.852, 120.024, 118.312, 118.262, 109.791, 109.042, 108.951, 38.792, 32.552, 31.728, 28.954;

[0330] IT-TOF/MS: m/z 380.1720[M+Na] $^+$.

[0331] <실시예 34. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(10j)의 제조>

[0332] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 페닐부틸 이소시아네이트(9j)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐부틸유레아(10j)를 얻었다.

[0333] 수율 : 63.7%;

[0334] 고체상(Solid);

[0335] m.p.: 181°C;

[0336] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_H 8.313(s, NH), 8.181(d, J=2.0Hz, 1H), 8.020(d, J=7.2Hz, 1H), 7.515(d, J=8.4Hz, 1H), 7.452-7.359(m, 2H), 7.364(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 7.285-7.248(m, 2H), 7.210-121(m, 4H), 6.084(t, J=5.8Hz, NH), 3.811(s, CH₃), 3.129(dt, J=6.8, 6.0Hz, 2H), 2.597(t, J=7.6Hz, 2H), 1.589(quint, J=6.8Hz, 2H), 1.466(quint, J=7.6Hz, 2H);

[0337] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 155.787, 142.211, 140.984, 136.349, 132.628, 128.323(*2), 128.248(*2), 125.663, 125.523, 121.893, 121.852, 120.016, 118.270(*2), 109.758, 109.042, 108.951, 38.940, 34.898, 29.621, 28.954, 28.501;

[0338] IT-TOF/MS: m/z 394.1875[M+Na] $^+$.

[0339] <실시예 35. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(10k)의 제조>

[0340] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 페닐 이소시아네이트(9k)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-페닐유레아(10k)를 얻었다.

[0341] 수율 : 78.8%;

[0342] 고체상(Solid);

[0343] m.p.: 256°C;

[0344] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_H 8.654(s, NH), 8.615(s, NH), 8.270(d, J=2.0Hz, 1H), 8.085(d, J=7.6Hz, 1H), 7.550-7.415(m, 6H), 7.279(t, J=7.8Hz, 2H), 7.164(t, J=7.4Hz, 1H), 6.953(t, J=7.4Hz, 1H), 3.838(s, CH₃);

[0345] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_c 153.045, 141.034, 140.046, 136.786, 131.566, 128.767(*2), 125.663, 121.909, 121.843, 121.539, 120.139, 118.699, 118.394, 118.073(*2), 110.507, 109.107(*2), 28.987;

[0346] IT-TOF/MS: m/z 338.1238[M+Na] $^+$.

[0347] <실시예 36. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(101)의 제조>

[0348] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 4-에틸페닐 이소시아네이트(91)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-에틸페닐)유레아(101)를 얻었다.

- [0349] 수율 : 84.5%;
- [0350] 고체상(Solid);
- [0351] m.p.: 258℃;
- [0352] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.570(s, NH), 8.552(s, NH), 8.263(s, 1H), 8.079(d, J=8.0Hz, 1H), 7.548-7.492(m, 2H), 7.450-7.382(m, 4H), 7.160(t, J=7.4Hz, 1H), 7.109(d, J=7.2Hz, 2H), 3.836(s, CH_3), 2.536(q, J=7.6Hz, 2H), 1.153(t, J=7.6Hz, 3H);
- [0353] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 153.103, 141.034, 137.675, 136.876, 136.728, 131.690, 127.969(*2), 125.655, 121.909, 121.852, 120.139, 118.633, 118.386, 118.229(*2), 110.3952, 109.099(*2), 28.987, 27.521, 15.839;
- [0354] IT-TOF/MS: m/z 366.1574[M+Na] $^+$.
- [0355] <실시예 37. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)우레아(10m)의 제조>
- [0356] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 4-클로로페닐 이소시아네이트(9m)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-클로로페닐)우레아(10m)를 얻었다.
- [0357] 수율 : 61.8%;
- [0358] 고체상(Solid);
- [0359] m.p.: 263℃;
- [0360] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 8.807(s, NH), 8.652(s, NH), 8.255(d, J=2.0Hz, 1H), 8.079(d, J=7.6Hz, 1H), 7.552-7.501(m, 4H), 7.455-7.418(m, 2H), 7.321(d, J=8.8Hz, 2H), 7.163(t, J=7.0Hz, 1H), 3.839(s, CH_3);
- [0361] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 152.955, 141.050, 139.074, 136.885, 131.336, 128.602(*2), 125.713, 125.029, 121.901, 121.827, 120.156, 119.604(*2), 118.847, 118.435, 110.729, 109.140(*2), 29.003;
- [0362] IT-TOF/MS: m/z 372.0850[M+Na] $^+$.
- [0363] <실시예 38. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)우레아(10n)의 제조>
- [0364] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 4-아세틸페닐 이소시아네이트(9n)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-아세틸페닐)우레아(10n)를 얻었다.
- [0365] 수율 : 76.2%;
- [0366] 고체상(Solid);
- [0367] m.p.: 261℃;
- [0368] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 9.090(s, NH), 8.746(s, 1H), 8.261(d, J=2.0Hz, 1H), 8.076(d, J=8.0Hz, 1H), 7.888(d, J=8.8Hz, 2H), 7.599(d, J=8.8Hz, 2H), 7.536-7.494(m, 2H), 7.454-7.402(m, 2H), 7.148(t, J=7.0Hz, 1H), 3.823(s, CH_3), 2.490(s, CH_3);
- [0369] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 196.251, 152.625, 144.714, 141.050, 136.975, 131.072, 130.167, 129.681(*2), 125.729, 121.909, 121.810, 120.180, 118.863, 118.460, 116.986(*2), 110.828, 109.149(*2), 28.995, 26.328;
- [0370] IT-TOF/MS: m/z 380.1365[M+Na] $^+$.

- [0371] <실시예 39. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)우레아(10o)의 제조>
- [0372] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 2-니트로페닐 이소시아네이트(9o)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(2-니트로페닐)우레아(10o)를 얻었다.
- [0373] 수율 : 45.8%;
- [0374] 고체상(Solid);
- [0375] m.p.: 242℃;
- [0376] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 9.850(s, NH), 9.655(s, NH), 8.409(d, J=7.6Hz, 1H), 8.311(d, J=2.0Hz, 1H), 8.113-8.072(m, 2H), 7.700(t, J=7.8Hz, 1H), 7.545(d, J=8.8Hz, 2H), 7.506-7.425(m, 2H), 7.173(t, J=7.6Hz, 2H), 3.846(s, CH_3);
- [0377] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 152.181, 141.067, 137.214, 137.123, 135.460, 135.049(*2), 130.941, 125.779, 125.425, 122.346, 121.918, 121.860, 121.819, 120.139, 118.929, 118.526, 111.026, 109.239, 109.182, 29.003;
- [0378] IT-TOF/MS: m/z 383.1098[M+Na] $^+$.
- [0379] <실시예 40. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(3-니트로페닐)우레아(10p)의 제조>
- [0380] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 3-니트로페닐 이소시아네이트(9p)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)우레아(10p)를 얻었다.
- [0381] 수율 : 70.3%;
- [0382] 고체상(Solid);
- [0383] m.p.: 252℃;
- [0384] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 9.211(s, NH), 8.787(s, 1H), 8.624(t, J=2.2Hz, 1H), 8.290(d, J=2.0Hz, 1H), 8.109(d, J=7.6Hz, 1H), 7.808(d, J=8.0Hz, 1H), 7.727(d, J=9.6Hz, 1H), 7.578-7.519(m, 3H), 7.487-7.424(m, 2H), 7.170(t, J=7.4Hz, 1H), 3.847(s, CH_3);
- [0385] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ_{C} 152.914, 148.172, 141.429, 141.067, 137.049, 130.973, 130.035, 125.754, 124.190, 121.918, 121.835, 120.222, 119.069, 118.484, 115.998, 111.981, 111.108, 109.149(*2), 29.012;
- [0386] IT-TOF/MS: m/z 383.1108[M+Na] $^+$.
- [0387] <실시예 41. 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)우레아(10q)의 제조>
- [0388] 라운드 플라스크에 1.7당량의 프로필 이소시아네이트(9a) 대신 1.2당량의 4-니트로페닐 이소시아네이트(9q)를 넣는 점만 제외하고 상기 실시예 25의 반응과 동일한 반응 공정을 수행하여 하기 물성치를 갖는 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)우레아(10q)를 얻었다.
- [0389] 수율 : 58.6%;
- [0390] 고체상(Solid);
- [0391] m.p.: 259℃;
- [0392] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ_{H} 79.447(s, NH), 8.881(s, NH), 8.293(d, J=1.6Hz, 1H), 8.189(d, J=9.2Hz, 2H), 8.097(d, J=7.6Hz, 1H), 7.726(d, J=9.2Hz, 2H), 7.553-7.520(m, 2H), 7.490-7.420(m, 2H), 7.170(t, J=7.4Hz, 1H), 3.841(s, CH_3);

[0393] ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) : δ c 152.403, 146.764, 141.075, 140.762, 137.132, 130.751, 125.787, 125.178(*2), 121.926, 121.810, 120.197, 119.028, 118.517, 117.307(*2), 111.108, 109.182(*2), 29.003;

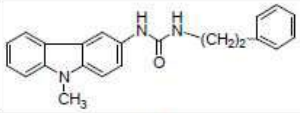
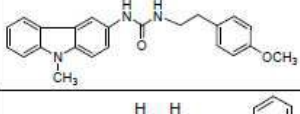
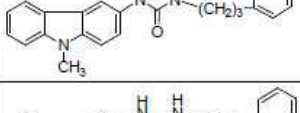
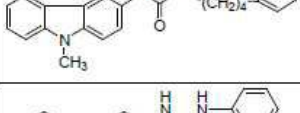
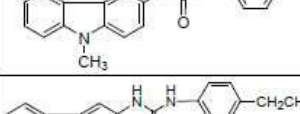
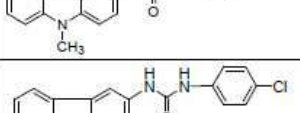
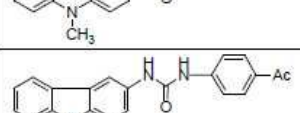
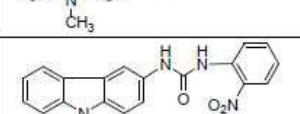
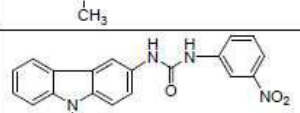
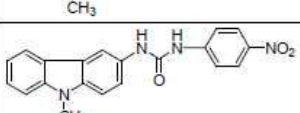
[0394] IT-TOF/MS: m/z 359.1169[M-H] $^-$.

[0395] 하기 표 4에 상기 실시예 25-41에서 합성된 화합물들의 화학식을 나타내었다.

표 4

No.	화합물	명칭	분자량	구조
25	10a	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-propylurea	281.35	
26	10b	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-hexylurea	323.43	
27	10c	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-nonylurea	365.51	
28	10d	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-cyclohexylurea	321.42	
29	10e	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-benzylurea	329.40	
30	10f	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-furfurylurea	319.36	

[0396]

31	10g	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-p henethylurea	343.42	
32	10h	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(4-methoxyphenethyl)urea	373.45	
33	10i	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-p henylpropylurea	357.45	
34	10j	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-p henylbutylurea	371.47	
35	10k	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-p henylurea	315.37	
36	10l	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(4-ethylphenyl)urea	343.42	
37	10m	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(4-chlorophenyl)urea	349.81	
38	10n	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(4-acetylphenyl)urea	357.41	
39	10o	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(2-nitrophenyl)urea	360.37	
40	10p	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(3-nitrophenyl)urea	360.37	
41	10q	1-(9-methyl-carbazol-3-yl)-3-(4-nitrophenyl)urea	360.37	

[0397]

[0398] <실험예 1. 카바졸 유레아 유도체의 혈소판 응집 억제 활성 평가>

[0399] 본 발명의 실시예들에서 합성된 카바졸 유레아 유도체(carbazole urea derivative)의 혈소판 응집 억제 효과를 확인하기 위하여 [Arch Pharm Res, 2010, 33(3), 387-394]에 개시된 방법을 이용하였다.

[0400] 이를 위해, 뉴질랜드 흰 토끼의 귀의 동맥으로부터 혈액을 채취한 후, 0.8% 시트르산(citric acid, w/v), 2.2% 트리소듐 시트레이트(trisodium citrate, w/v), 2% 덱스트로스(dextrose, w/v)를 포함한 혈액 응집 억제제인 0.15% 시트레이트 덱스트로스(citrate dextrose, v/v) 용액과 반응시켰다. 상기 반응물을 230×g에서 10분 동안 원심 분리해서 PRP(platelet rich plasma)를 얻었다. PRP를 다시 800×g에서 15분 동안 원심분리하고 0.35% BSA(bovine serum albumin)와 0.4mM EGTA(ethylene glycol tetraacetic acid)를 포함한 HEPES 버퍼(137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂, 5.6mM glucose, 3.8mM HEPES[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid]; pH 6.5)에 세척하여 혈소판을 분리하였다. 세척한 혈소판은 HEPES 버퍼(pH 7.4)에 4×10⁸세포/㎖로 조절하여 정지시켰다(Atherosclerosis 2009. 206(2), 375-382). 혈소판 응집은 Born(1963)과 Born&Cross(1963)의 혼탁도 측정 방법에 개시된 응집검출계(aggregometer, Chrono-Log)로 측정했다. 이를 위해, 혈소판 침전액을 응집검출계 속에서 37℃로 배양했고, 1,000rpm으로 스티어링(stirring) 한 후, 본 발명의 화합물들을 각각 가했다. 3분 후, 혈소판 응집이 콜라겐(collagen, 10μg/ml)에 의해 일어나기 시작했으며, 상기 반응들에 대한 결과는 표

5 및 도 1에 나타냈다.

표 5

화합물 (5 μ M)		혈소판 응집 저해 효과 (%)
본 발명의 화합물	화합물 5a	53.90
	화합물 5b	59.80
	화합물 5c	51.96
	화합물 5d	52.66
	화합물 5e	67.88
	화합물 5f	54.37
	화합물 5g	56.66
	화합물 5h	89.97
	화합물 5i	98.00
	화합물 5j	96.44
	화합물 5k	60.09
	화합물 5l	61.11
	화합물 5m	56.53
	화합물 5n	50.09
	화합물 5o	50.65
	화합물 5p	50.60
	화합물 5q	98.25
	화합물 5r	52.18
	화합물 5s	61.55
	화합물 10a	56.67
	화합물 10b	52.16
	화합물 10c	50.00
	화합물 10d	55.70
	화합물 10e	52.16
	화합물 10f	50.72
	화합물 10g	62.28
	화합물 10h	50.00
	화합물 10i	64.47
	화합물 10j	51.32
	화합물 10k	52.00
	화합물 10l	50.60
	화합물 10m	55.04
	화합물 10n	56.47
	화합물 10o	50.00
	화합물 10p	57.99
	화합물 10q	78.27

[0401]

화합물 (5 μ M)		혈소판 응집 저해 효과 (%)
한국등록특허 제1045027호의 화합물	화합물 4	12.42
	화합물 6	33.34
	화합물 8	42.45
	화합물 9	33.80
	화합물 16	39.07
	화합물 17	31.48
	화합물 20	34.56
	화합물 21	32.67
무처리군		-

[0402]

[0403]

상기 표 5 및 도1 을 참고하면, 본 연구에서 합성한 여러 가지 카바졸 유레아 유도체의 혈소판 응집 억제 실험 결과 5 μ M의 농도에서 본 발명의 화합물들이 모두 50% 이상의 혈소판 응집 억제 효과가 있으며 특히 5i, 5j, 5q 화합물의 경우 90% 이상의 혈소판 응집 억제 효과가 있다. 또한 동일한 치환기가 도입되었더라도 9H-카바졸 유레아 계열의 화합물(화합물 1-3, 5a-5s)이 9-메틸 카바졸 유레아 화합물(화합물 6-8, 10a-10q)에 비해 전반적으로 높은 혈소판 응집 억제 효과가 있는 것으로 확인된다.

[0404]

한편, 상기 한국등록특허 제1045027호의 화합물들은 뮤라야폴린 A(화합물 4)의 유도체(화합물 6, 8, 9, 16, 17,

20 및 21)로서 5 μ M의 농도에서 본 발명의 화합물들에 비해 혈소판 응집 억제 효과가 낮은 것으로 확인된다.

[0405] <실험예 2. 체내안정성 확인>

[0406] 본 발명의 화합물의 체내안정성을 확인하기 위해, 상기 화합물이 MLM(mouse liver microsomes; BD GentestTM, Cat. No. 452701)에서 소실되는 정도를 측정하여 생체 내의 반감기(half-life)를 구하였다. 실험에 사용되는 각 시약은 10mM 상태로 초저온 냉동고(deep freezer)에 보관하다가 이를 2mM(용매 : acetonitrile)로 희석하여 사용하였다.

[0407] 먼저 알라메티신(alamethicin)(50 μ g/mg protein.), $MgCl_2$ (5mM)가 포함된 MLM 용액(1mg/ml, pH 7.4, 용매 0.1M potassium phosphate buffer)을 얼음에 15분 이상 두고 본 발명의 화합물 또는 한국등록특허 제1045027호의 화합물을 saccharic acid 1,4-lacton과 각각 혼합하여 첨가하되, 상기 본 발명의 화합물 또는 한국등록특허 제1045027호의 화합물은 최종농도가 1 μ M 되도록, 사카린산 1,4-락톤(saccharic acid 1,4-lacton)은 최종농도 5mM이 되도록 혼합하였으며, 혼합된 내용물을 37℃에서 2분간 전반응시켰다. 이 후 NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)(phase I 대사)와 UDPGA(uridine 5'-diphospho-glucuronic acid) (phase II 대사)를 반응액에서 최종 농도가 1mM이 되도록 첨가하여 반응을 시작하였다. 반응시작 후 0, 2, 5, 30, 60분에서 아세트 니트릴 용액(얼음에서 보관 중인 것 사용)을 반응액과 동량인 200 μ l를 가하여 혼합하여 반응을 종결시켰다. 반응종결액인 아세트니트릴 용액에서 내부표준물질(internal standard, IS)로 50nM의 카바마제핀(carbamazepine)을 포함시켰다.

[0408] 이 후, 반응시간에 따른 시험물질의 안정성을 확인하기 위해 질량분석기를 활용하여 시험물질을 분석하였고 결과는 하기의 표 6에 나타내었다.

[0409] 질량분석기는 API 3200 LC-MS/MS QTRAP system, 컬럼은 Secuity GuardTM C18 guard column(2.0 $\times$ 4.0mm i.d., Phenomenex)을 장착한 XTerraTM MS C18 column(2.1 $\times$ 50mm i.d., 3.5 μ m, Waters)을 사용하였고 결과의 처리를 위하여 Applied Biosystems Analyst 1.5.2를 사용하였다. 분석에 사용한 이동상은 A와 B로 나누어서 이동상의 농도구배를 주어 시험물질을 분리하였다. 이동상 A는 0.1% v/v 개미산(formic acid)을 포함하는 증류수, 이동상 B는 0.1% v/v 개미산을 포함하는 아세트니트릴로 구성하였다. 농도구배는 0.5분 동안은 이동상 A를 95% 그리고 1분에 이동상 A를 5%로 일정한 속도로 낮추었으며 이동상 A가 5%인 조건에서 4분간 유지하였다. 이동상의 유속은 0.3ml/min이었다. 질량분석기기는 터보이온스프레이 인터페이스(turboionspray interface)를 양이온 모드(the positive ion mode)에서 5500V로 작동하였다. 질량분석기의 작동조건은 이온 소스(ion source)의 온도 600℃, 분무 가스(nebulizing gas)의 유속 50 ℓ /min, 보조 가스(auxiliary gas)의 유속 4.0 ℓ /min, 커튼 가스(curtain gas)의 유속 20 ℓ /min, 충돌 가스(collison gas : nitrogen)의 압력은 3.5×10^{-5} Torr이었다.

표 6

화합물		반감기 (min)
본 발명의 화합물	화합물 5a	22.27
	화합물 5b	12.18
	화합물 5c	19.49
	화합물 5d	21.30
	화합물 5e	22.24
	화합물 5f	21.35
	화합물 5g	22.43
	화합물 5h	19.52
	화합물 5i	20.73
	화합물 5j	21.94
	화합물 5k	21.85
	화합물 5l	22.76
	화합물 5m	21.07
	화합물 5n	19.90
	화합물 5o	20.87
	화합물 5p	22.75
	화합물 5q	23.06
	화합물 5r	22.74
	화합물 5s	19.63
	화합물 10a	23.94
	화합물 10b	20.85
	화합물 10c	21.77
	화합물 10d	19.04
	화합물 10e	19.95
	화합물 10f	19.73
	화합물 10g	21.62
	화합물 10h	22.83
	화합물 10i	21.56
	화합물 10j	22.25
	화합물 10k	22.34
	화합물 10l	22.43
	화합물 10m	25.62
	화합물 10n	23.36
	화합물 10o	22.45
	화합물 10p	25.53
	화합물 10q	22.26

[0410]

화합물		반감기 (min)
한국등록특허 제1045027호의 화합물	화합물 4	6.87
	화합물 6	15.83
	화합물 8	13.54
	화합물 9	16.65
	화합물 16	13.76
	화합물 17	12.27
	화합물 20	16.34
	화합물 21	14.45

[0411]

[0412] 상기 표 6을 참고하면, 본 발명의 화합물의 반감기가 한국등록특허 제1045027호의 화합물에 비해 2~4배 정도 반감기가 길어 체내 안정성이 우수함을 알 수 있어, 본 발명의 화합물들을 혈행 개선 치료제로서 유용하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

[0413] <실험예 3. 독성실험>

[0414] 실험예 3-1. 급성독성

[0415] 본 발명의 화합물 중 대표적으로 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)우레아(5q)와 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필우레아(10a)를 선택하여 이들 화합물이 단기간에 과량을 섭취하였을 시 급성적(24시간 이내)으로 동물체 내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스 계통을 대조군에 5마리, 각 실험군은 5마리씩 배정하였다. 대조군에는 아무것도 투여하지 않았으며, 실험군은

1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q)와 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a)를 2.0g/kg(일반적인 동물실험에서 사용되는 양의 50배 정도)의 농도로 각각 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 2.0g/kg 농도의 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q)와 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a)를 투여한 실험군은 모두 생존하였다.

[0416] **실험예 3-2 . 실험군 및 대조군의 장기 및 조직 독성 실험**

[0417] C57BL/6J 생쥐를 대상으로 동물의 각 장기(조직)에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 발명의 화합물 중 대표적으로 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q)와 1-(9-메틸-카바졸-3-일)-3-프로필유레아(10a)를 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 취하여 통상적인 조직절편 제작과정을 거쳐 광학현미경으로 조직학적 관찰을 시행하였으며 특이한 이상이 관찰되지 않았다.

[0418] **<제제예 1. 정제의 제조>**

[0419] 본 발명의 화합물 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q) 20g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0420] **<제제예 2. 주사액제의 제조>**

[0421] 본 발명의 화합물 1-(9H-카바졸-3-일)-3-(4-니트로페닐)유레아(5q) 0.5g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

도면

도면1

