(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0112519
(43) 공개일자 2013년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 43/23 (2006.01) *A61K 31/045* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0034957
(22) 출원일자 2012년04월04일
심사청구일자 2012년04월04일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
이공주
서울특별시 종로구 부암동 338-18
김유화
서울특별시 마포구 합정동 364-8 청명빌딩 801호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

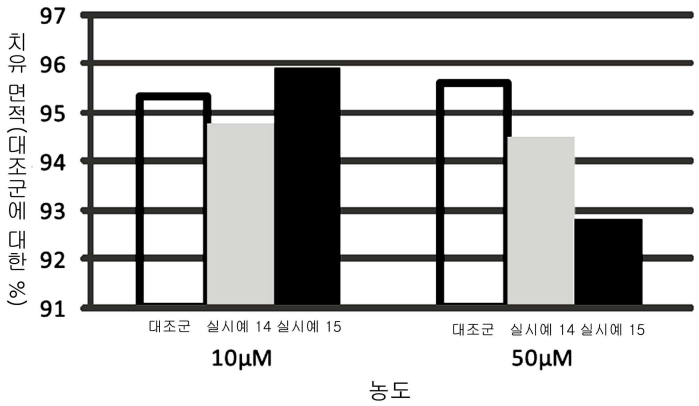
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **ＵＣＨ－Ｌ１ 저해 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 ＵＣＨ－Ｌ１ 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 UCH-L1 저해 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 화합물은 UCH-L1의 활성의 억제 효과가 우수하고, 특히, 암세포에 대하여 상처 치유 억제 효과가 있고, 세포 독성이 낮으며, 세포 침윤 억제 효과가 우수하므로 UCH-L1 관련 질환인, 암 또는 알츠하이머, 파킨슨 질환과 같은 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

김현정

서울특별시 강남구 청담동 대림아파트 102-1102

이희윤

대전광역시 유성구 구성동 한국과학기술원 화학과

정시원

서울특별시 도봉구 창동 45 삼성APT 112-402

정재은

서울특별시 영등포구 여의도동 40-4 화랑아파트 1동 502호

서은경

서울특별시 성북구 정릉동 674-7

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

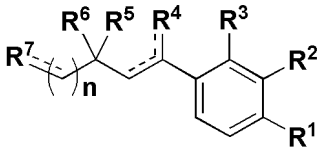
과제고유번호	1345075994
부처명	교육과학기술부
연구사업명	우수연구센터육성사업
연구과제명	세포신호전달계 바이오의약 연구센터-신호전달계 Target validation
주관기관	이화여자대학교
연구기간	2006.06.01 ~ 2013.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소; 하이드록시기(-OH); C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시기; 카르복시기(-COOH); 알데하이드기(-CHO); 아자이드기($-N_3$); 니트로기($-NO_2$); 소듐설포네이트기($-SO_3Na$); 설폰산기($-SO_3H$); 또는 비치환, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐기, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

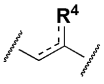
R^4는 수소, 옥소(=O), C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

R^5 및 R^6는 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알케닐기이고;

R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

 는 단일결합 또는 이중결합이고;

n은 0 내지 20의 정수이고; 및

단, 상기 화학식 1의 

에 있어서, 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는다).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서

상기 R^1은 수소; 하이드록시기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시기; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐기, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

R^2는 수소; 하이드록시기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

R^4는 수소, 옥소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

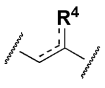
R^5는 수소, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기이고;

R^6는 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알케닐기이고;

R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

 는 단일결합 또는 이중결합이고;

n은 0 내지 20의 정수이고; 및

단, 상기 화학식 1의  에 있어서, 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서,

상기 R^1은 수소; 하이드록시기; C_1-C_2 알콕시기; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 또는 C_1-C_2 알킬설포닐기, C_1-C_2 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_2 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

R^2는 수소; 하이드록시기; C_1-C_2 알킬기; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

R^4는 수소, 옥소, C_1-C_2 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

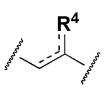
R^5는 수소, 또는 C_1-C_2 알킬기이고;

R^6는 수소, C_1-C_2 알킬기 또는 C_2-C_3 알케닐기이고;

R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_3-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

 는 단일결합 또는 이중결합이고;

n은 0 내지 15의 정수이고; 및

단, 상기 화학식 1의  에 있어서, 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서

상기 R^1은 수소; 하이드록시기; 메톡시; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 트리플루오로메틸설포닐아미노기; 또는 트리플루오로메틸카보닐아미노기이고;

R^2는 수소; 하이드록시기; 메틸; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

R^4는 수소, 옥소, 메틸리덴닐기, 또는 아자이드기이고;

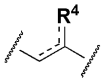
R^5는 수소 또는 메틸이고;

R^6는 수소, 에틸, 또는 에테닐이고;

R^7은 메틸, 이소프로필, 또는 이소프로필리덴닐이고;

--- 는 단일결합 또는 이중결합이고;

n은 0 내지 11의 정수이고; 및

단, 상기 화학식 1의  에 있어서, ---- 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은,

(1) 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온;

(2) 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀;

(3) 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

(4) (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀;

(5) (E)-4-(도데카-1-엔일)벤조산;

(6) 4-도데실-2-니트로페놀;

(7) 2-아미노-4-도데실페놀;

(8) 2-아지도-4-도데실페놀;

(9) 2-아지도-4-도데실-1-메톡시벤젠;

(10) 4-도데실벤즈데하이드;

(11) N-(4-도데실페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아미드;

(12) N-(4-도데실페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

(13) 3-도데실페놀;

(14) 4-도데실벤젠-1,2-디올;

(15) 5-도데실-2-하이드록시벤즈알데하이드; 및

(16) 4-도데실벤조산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 암세포의 침윤을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 암세포의 전이를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 UCH-L1 관련 질환은 암인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 암은 급성 림프구성 백혈병, 비소세포폐암, 신경모세포종, 췌장암, 전립선암, 연수갑상생종, 식도암, 결장암, 신장암 또는 유방암인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 UCH-L1 관련 질환은 퇴행성 뇌신경 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌신경 질환은 알츠하이머 또는 파킨슨병인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

하기 화합물 군으로부터 선택되는 제1항의 화학식 1로 표시되는 신규화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(1) 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온;

(2) 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀;

(3) 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

(4) (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀;

(5) 4-(1-아지도-3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

(6) 2-아지도-4-도데실페놀;

(7) N-(4-도데실페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아미드; 및

(8) N-(4-도데실페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 UCH-L1 저해 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 유비퀴틴(Ub)은 단백질 분해의 일반적 경로로 알려져 있는 유비퀴틴-프로테아좀 경로(ubiquitin-proteasome pathway)에서 목적하는 단백질을 선택적으로 인식하여 분해과정을 유도하는데 관여하는 76개의 아미노산으로 구

성되어 있는 작은 단백질 분자로서, 유비퀴틴을 목적 단백질에 결합시키는 과정을 "유비퀴틴화(ubiquitination)"라고 한다.

[0003] 유비퀴틴화는 진핵세포에서 단수명 단백질들의 선택적인 분해(degradation) 및 세포 내 섭취(endocytosis)에 중요한 역할을 하고 있으며, 최근에는 프로그램화된 세포의 사멸(apoptosis), 성장, 분화과정뿐만 아니라, 각종 질병에서도 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있고, 세포의 생리적 기능 조절에 매우 큰 영향을 미치고 있을 것으로 추정되어 활발한 연구가 진행되고 있다.

[0004] 특히, 세포주기를 조절하는 사이클린(cyclins), 유전자의 발현을 조절하는 jun/Fos와 NFκB와 같은 전사인자들, 세포의 성장과 분화를 조절하는 EGF(Epidermal Growth Factor)와 PDGF(Platelet Derived Growth Factor), 발암억제 단백질로 알려진 p53(wilkinson et al, 2000) 등은 유비퀴틴과 결합하여 단백질분해효소복합체(proteasome)로 분해되는 것으로 알려져 있다.

[0005] 한편, 탈유비퀴틴화(deubiquitination) 과정은 유비퀴틴의 C-말단을 절단하는 효소인 유비퀴틴 C-말단 가수분해효소(Ubiqutin C-terminal Hydrolase, UCHs)나 유비퀴틴 특이적 단백질 분해효소(Ubiquitin-specific prosessing proteases, UBPs)와 같은 인자들에 의해 유비퀴틴화된 단백질의 유비퀴틴을 분해하는 과정이다. 이때, UCH는 유비퀴닌의 아마이드기와 또 다른 유비퀴틴의 C-말단 사이의 에스테르 결합을 가수분해하는 탈유비퀴틴화 효소로써, 주 역할은 폴리유비퀴틴 가지를 단일 유비퀴틴으로 방출하여 유비퀴틴화 과정의 지속적인 기능을 가능하게 하게 한다.

[0006] 상기 UCH의 동질효소(isoenzyme)로는 유비퀴틴 C-말단 가수분해효소-L1, L2, L3(UCH-L1, UCH-L2, UCH-L3) 등이 밝혀진 바 있고, 특히, UCH-L1은 신경 특이적 유비키틴 재생효소(neuron-specific ubiquitin recycling enzyme)로써, UCH-L1는 신경세포분화 전 과정에서 신경조직에 특이적으로 발현되는 단백질로 알려져 있으며, 뉴런 및 신경내분비 시스템의 세포 및 이들 종양에 매우 특이적으로 발현되고, 또한, 뇌의 대부분에서 발현되며, 특히 중뇌의 흑질(substantia nigra)에서 많이 발현되는 것으로 알려져 있다.

[0007] 이러한 UCH-L1은 알츠하이머 병(Alzheimer's disease), 파킨슨 병(Parkinson's disease)과 관련되어 산화되는 표적 단백질임이 보고된바 있다(J Biol Chem. 2004, Mar 26;279(13):13256-64). UCH-L1 변이에 의한 파킨슨병이 보고되었으며, UCH-L1은 유비퀴틴과 펩티드 사이의 연결을 절단하는 효소로 시험관내에서 유비퀴틴 알데하이드로 이 효소를 억제하였을 때, 도파민성 신경세포의 사멸과 α-시눌린(α-synulein)으로 염색되는 세포질 내 봉입체가 형성된 것이 확인되었다(McNaught KS, et al., J Neurochem 2002;81:301-306). UCH-L1이 특발성 파킨슨병 및 알츠하이머병에서 하향조절되어 있으며, 산화적인 손상과 신경의 유비퀴틴화/디유비퀴틴화 기작 및 산발적인 알츠하이머병 및 파킨슨병 사이의 직접적인 관련성이 제시된 바 있고(Choi, J. et al., J Biol Chem 279, 13256-13264(2004)), UCH-L1는 파킨슨병의 병리 표식자인 루이체의 구성 성분이며, UCH-L1의 활성을 억제하였을 때, 도파민성 신경 세포의 사멸이 진행되는 것이 확인된 바 있다.

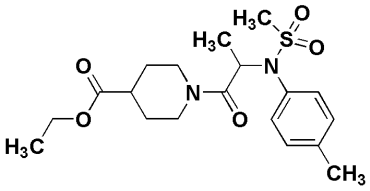
[0008] 또한, UCH-L1의 이상 발현은 악성종양, 암 진행 및 암의 전이와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 특히, UCH-L1은 급성 림프구성 백혈병(Mohammad et al., 1996), 비소세포폐암(Hibi et al., 1999; Sasaki et al., 2001), 신경모세포종(Yanagisawa et al., 1998), 췌장암(Tezel et al., 2000), 전립선암(Leiblich et al., 2007), 연수갑상생종(Takano et al., 2004), 식도암(Takase et al., 2003), 결장암(Yamazaki et al., 2002), 신장암(Fang et al.; Seliger et al., 2007)에서 과발현되는 것으로 알려져 있고, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)에서 UCH-L1이 과발현되어, 세포부착을 조절함으로써 침투능력을 향상시키는 것으로 알려진바 있다(Rolen et al., 2009).

[0009] 뿐만 아니라, UCH-L1은 Akt의 상류 활성에서 종양 침투성 및 전이성을 조절하는 주요 조절인자로 제시된바 있고(Kim et al., 2009), UCH-L1의 증가는 침습성 유방암의 초기 종양 재발과 연관이 있고(Miyoshi et al., 2006), 높은 수준의 UCH-L1은 전이성 표현형을 가지는 신장세포암과 결장암의 생물학적 지표로 알려져 있다(Mizukami et al., 2008; Seliger et al., 2007).

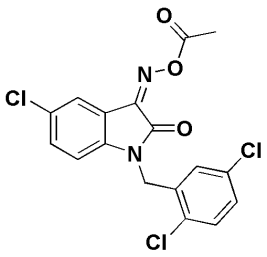
[0010] 종래 단백질 간의 상호작용을 저해하는 새로운 기전의 항암제 연구에 집중하고 있는 프랑스의 생명공학 벤처인

하이브리제닉스(Hybrigenic)에서는 시스테인 단백질 분해효소인 유비퀴틴 카르복실산-말단 가수분해 효소 7(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7; USP7)의 저해제로 작용하여 암을 비롯하여 알츠하이머, 파킨슨씨병과 같은 신경퇴행성 질환, 면역질환, 뼈와 관절 질환, 골다공증, 관절염, 염증, 심혈관계 질환, 감염 등 여러 질환의 치료제로 개발 가능한 화합물들을 발표 하였으며, 정상적인 상황에서 USP-7이 종양 억제 단백질인 p53에 결합하면 세포의 증식이 중단되고 세포는 스스로 사멸하는 프로그램을 가동시키는 것으로 알려져 있다. 하이브리제닉스는 2009년 Molecular Cancer Therapy 저널을 통해 USP7을 저해하는 소분자가 유비퀴틴 단백질 분해 효소를 안정화시키고, p53을 활성화하여 항암치료제의 새로운 약물표적이라고 보고한바 있다(Mol Cancer Ther 2009; 8(8)).

[0011] 또한, 타케시 미츠이(Takeshi Mitsui)는 하기 화학식의 화합물이 UCH-L1 가수분해효소 활성을 억제하는 효과가 있으므로 알츠하이머 질환 및 암의 치료에 사용될 수 있음을 개시하고 있다(Takeshi Mitsui, et. al., Neurochemistry International 56(2010) 679-686).

[0012] 

[0013] 나아가, 현재 시판중인 UCH-L1 저해제로는 머크사(社)에서 제조한 하기 화학식의 LDN 57444가 있다. 상기 LDN 57444는 연구용으로 사용되는 UCH-L1 저해제로써, UCH-L1의 활성 부위에서 직접 결합하여 UCH-L1 활성을 저해하는 효과가 있음이 알려진바 있다(Yichin Liu, et. al., Chemistry & Biology, 10,(2003), 837-846).

[0014] 

[0015] 그러나, 현재까지 UCH-L1의 활성을 저해하는 물질에 대한 연구는 괄목할 만한 성과물을 제시하지 못하고 있는 실정이다.

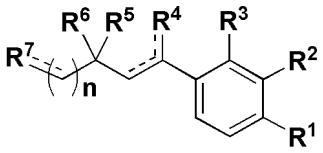
[0016] 이에, 본 발명자들은 UCH-L1의 활성을 저해 효과를 나타내는 화합물을 개발하기 위해 연구하던 중, 본 발명의 화합물들이 UCH-L1 효소의 활성을 저해함으로써, UCH-L1 관련 질환인, 암, 또는 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료제로서 개발 가능성이 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다:

[0018] [화학식 1]

[0019] 

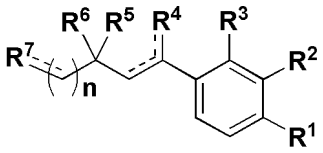
[0020] (상기 화학식 1에서, R^1 내지 R^7, n 및 ---- 은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0021] 본 발명의 다른 목적은 하기 상기 화학식 1로 표시되는 신규화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0022] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0023] [화학식 1]

[0024] 

[0025] (상기 화학식 1에서, R^1 내지 R^7, n 및 ---- 은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0026] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

발명의 효과

[0027] 본 발명에 의한 화합물은 UCH-L1의 활성의 억제 효과가 우수하고, 특히, 암세포에 대하여 상처 치유 억제 효과가 있고, 세포 독성이 낮으며, 세포 침윤 억제 효과가 우수하므로 UCH-L1 관련 질환인, 암 또는 알츠하이머, 파킨슨 질환과 같은 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] **도 1은** 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 처리한 후의 상처 치유 시험 결과를 나타내는 도면이다.

도 2는 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 2 μM 농도로 처리한 후의 세포 독성 측정 결과를 나타내는 도면이다.

도 3은 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 5 μM 농도로 처리한 후의 세포 독성 측정 결과를 나타내는 도면이다.

도 4는 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 10 μM 농도로 처리한 후의 세포 독성 측정 결과를 나타내는 도면이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 50 μM 농도로 처리한 후의 세포 독성 측정 결과를 나타내는 도면이다.

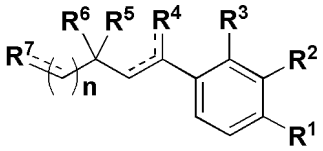
도 6은 본 발명에 따른 실시예 화합물을 폐암세포주 NCI-H157에 농도별로 처리한 후의 세포 침습 시험 결과를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0030] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

화학식 1

[0031] 

[0032] (상기 화학식 1에서,

[0033] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소; 하이드록시기(-OH); C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시기; 카르복시기(-COOH); 알데하이드기(-CHO); 아자이드기($-N_3$); 니트로기($-NO_2$); 소듐설포네이트기($-SO_3Na$); 설폰산기($-SO_3H$); 또는 비치환, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐기, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

[0034] R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

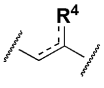
[0035] R^4는 수소, 옥소(=O), C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

[0036] R^5 및 R^6는 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알케닐기이고;

[0037] R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

[0038] 는 단일결합 또는 이중결합이고;

[0039] n은 0 내지 20의 정수이고; 및

[0040] 단, 상기 화학식 1의 

에 있어서, 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는다).

[0041] 바람직하게는,

[0042] 상기 R^1은 수소; 하이드록시기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시기; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐기, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

[0043] R^2는 수소; 하이드록시기; C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

[0044] R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

[0045] R^4는 수소, 옥소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

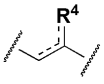
[0046] R^5는 수소, 또는 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기이고;

[0047] R^6는 수소, C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알케닐기이고;

[0048] R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_2-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

[0049] ---- 는 단일결합 또는 이중결합이고;

[0050] n은 0 내지 20의 정수이고; 및

[0051] 단, 상기 화학식 1의  에 있어서, ---- 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는다.

[0052] 더욱 바람직하게는,

[0053] 상기 R^1은 수소; 하이드록시기; C_1-C_2 알콕시기; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 또는 C_1-C_2 알킬설포닐기, C_1-C_2 할로알킬설포닐기, 또는 C_1-C_2 할로알킬카보닐기로 치환된 아미노기이고;

[0054] R^2는 수소; 하이드록시기; C_1-C_2 알킬기; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

[0055] R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

[0056] R^4는 수소, 옥소, C_1-C_2 알킬리데닐기, 또는 아자이드기이고;

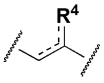
[0057] R^5는 수소, 또는 C_1-C_2 알킬기이고;

[0058] R^6는 수소, C_1-C_2 알킬기 또는 C_2-C_3 알케닐기이고;

[0059] R^7은 C_1-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 또는 C_3-C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬리데닐기이고;

[0060] ---- 는 단일결합 또는 이중결합이고;

[0061] n은 0 내지 15의 정수이고; 및

[0062] 단, 상기 화학식 1의  에 있어서, ---- 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는다.

[0063] 가장 바람직하게는,

[0064] 상기 R^1은 수소; 하이드록시기; 메톡시; 카르복시기; 알데하이드기; 소듐설포네이트기; 설폰산기; 트리플루오로메틸설포닐아미노기; 또는 트리플루오로메틸카보닐아미노기이고;

[0065] R^2는 수소; 하이드록시기; 메틸; 아자이드기; 니트로기; 또는 아미노기이고;

[0066] R^3는 수소 또는 하이드록시기이고;

[0067] R^4는 수소, 옥소, 메틸리데닐기, 또는 아자이드기이고;

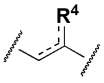
[0068] R^5는 수소 또는 메틸이고;

[0069] R^6는 수소, 에틸, 또는 에테닐이고;

[0070] R^7은 메틸, 이소프로필, 또는 이소프로필리데닐이고;

[0071] ---는 단일결합 또는 이중결합이고;

[0072] n은 0 내지 11의 정수이고; 및

[0073] 단, 상기 화학식 1의  에 있어서, ---- 은 동시에 이중결합을 형성하지 않는다.

[0074] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다:

[0075] (1) 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온;

[0076] (2) 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀;

[0077] (3) 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

[0078] (4) (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀;

[0079] (5) (5) (E)-4-(도데카-1-엔일)벤조산;

[0080] (6) 4-도데실-2-니트로페놀;

[0081] (7) 2-아미노-4-도데실페놀;

[0082] (8) 2-아지도-4-도데실페놀;

[0083] (9) 2-아지도-4-도데실-1-메톡시벤젠;

[0084] (10) 4-도데실벤즈데하이드;

[0085] (11) N-(4-도데실페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아미드;

[0086] (12) N-(4-도데실페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;

[0087] (13) 3-도데실페놀;

[0088] (14) 4-도데실벤젠-1,2-디올;

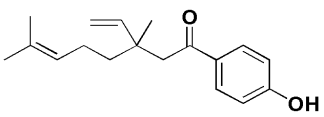
[0089] (15) 5-도데실-2-하이드록시벤즈알데하이드; 및

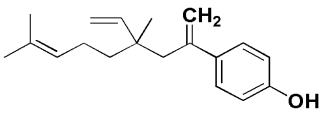
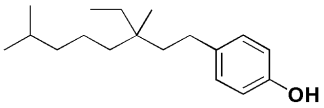
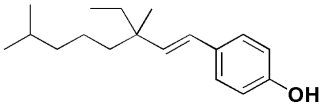
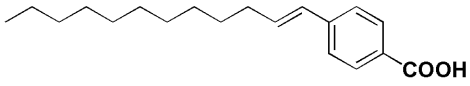
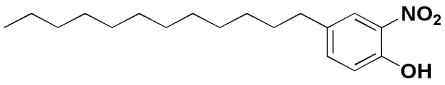
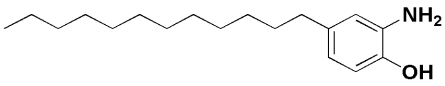
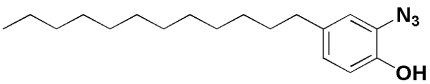
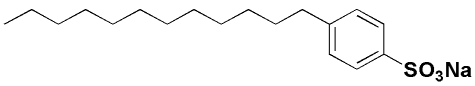
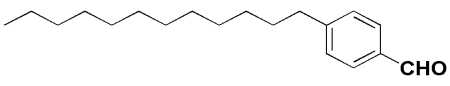
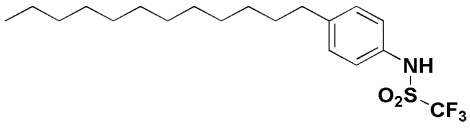
[0090] (16) 4-도데실벤조산.

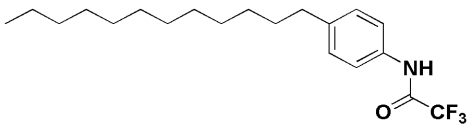
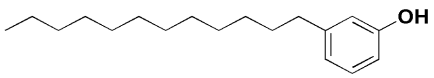
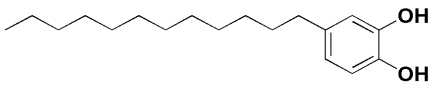
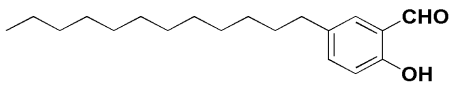
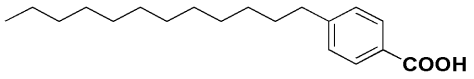
[0091] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0092]

화학식	구조
1	

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	

[0093] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻었다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0094] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 화합물을 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0095] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻었다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻었다.

[0096] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0097] UCH-L1은 신경 특이적 유비키틴 재생효소(neuron-specific ubiquitin recycling enzyme)로, UCH-L1는 신경세포 분화 전 과정에서 신경조직에 특이적으로 발현되는 단백질로 알려져 있으며, 뉴런 및 신경내분비 시스템의 세포 및 이들 종양에 매우 특이적으로 발현된다. 이에, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 UCH-L1 저해 활성을 검증하기 위해, 본 발명에 따른 화합물들을 UCH-L1으로 처리한 후 저해 활성을 측정한 결과, IC_{50}값이 최저 9.4, 최고 196.15 μM로 확인되었다. 특히, 실시예 14 내지 16의 화합물의 경우, IC_{50}값이 9.4 내지 36.00 μM로 측정되었으며, 이러한 결과는 종래 UCH-L1 저해제로 이용되고 있는 LDN 57444(58.6 μM)(양성대조군)보다 우수한 저해 활성을 나타냄을 알 수 있다. 이로부터 본 발명의 화합물들은 UCH-L1의 활성을 저해함으로써, UCH-L1 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0098] 실험예 1 내지 4를 참조하면, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 암세포의 침윤을 억제하고, 세포 독성이 낮으며, 암세포의 전이를 억제하는 효과가 있음을 알 수 있다.

[0099] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물들은 UCH-L1 관련 질환으로서 암을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는 상기 암은 예를들면, 급성 림프구성 백혈병, 비소세포폐암, 신경모세포종, 췌장암, 전립선암, 연수갑상생종, 식도암, 결장암, 신장암, 유방암 등이다.

[0100] 또한, 상기 UCH-L1 관련 질환은 퇴행성 뇌신경 질환이다. 바람직하게는, 상기 퇴행성 뇌신경 질환은 알츠하이머, 파킨슨병 등이다.

[0101] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0102] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0103] 상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0104] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 프탈라지논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0105] 상기 화학식 1의 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 ㎎/㎏/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0106] 또한, 본 발명은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 상기 화학식 1로 표시되는 신규화합물 또는 이의 약학적으로

허용가능한 염을 제공한다:

[0107] (1) 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온;

[0108] (2) 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀;

[0109] (3) 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

[0110] (4) (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀;

[0111] (5) 4-(1-아지도-3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀;

[0112] (6) 2-아지도-4-도데실페놀;

[0113] (7) N-(4-도데실페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아미드; 및

[0114] (8) N-(4-도데실페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드.

[0115] 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제조예 또는 실시예를 통해 상세하게 설명한다.

[0116] 하기 제조예 또는 실시예는 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법의 일례로서, 하기 제조예 또는 실시예에 의해 설명되는 제조방법은 유기합성 분야에서 잘 알려진 합성조건, 적절한 시약 등을 사용하여 얻을 수 있다.

[0117] **<제조예 1> 4-(1-하이드록시-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔일)페놀의 제조**

[0118] **단계 1: 3,7-디메틸-3-바이닐옥타-6-엔알의 제조**

[0119] 아르곤 분위기 하에서 니트릴화제일구리(0.294 g, 13.1 mmol)와 33 ㎖의 THF의 혼합물에 바이닐 그리나드 시약 용액(1M in THF, 13.1 ㎖)을 넣고 -40 ℃로 냉각하였다. -40 ℃에서 15분간 교반한 뒤 시트랄(1.13 ㎖)을 THF에 녹여서 첨가하였다. 2시간 동안 추가로 -40 ℃에서 교반한 뒤 포화된 암모늄클로라이드 수용액(30 ㎖)을 넣어서 반응을 종결한 후, 유기층을 에틸아세테이트로 3번 추출하였다. 추출한 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축한 뒤 관 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 582 mg(49.4%, 6.47 mmol)을 얻었다.

[0120] **단계 2: 1-(4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-올의 제조**

[0121] 아르곤 분위기 하에서 마그네슘 267 mg과 7.4 ㎖의 THF 혼합물에 디브로모에테인(144 ㎕)를 첨가하였다. (4-브로모페녹시)(tert-부틸)디메틸실란(1.6 g, 5.56 mmol)을 3.7 ㎖의 THF에 녹여서 넣고 얻어진 혼합물을 30분간 환류하였다. 환류를 끝낸 후 얻어진 혼합물을 주사기로 옮겨서, 상기 3,7-디메틸-3-바이닐옥타-6-엔알(501 mg, 2.78 mmol)을 9.2 ㎖의 THF에 녹이고 0 ℃로 냉각시킨 뒤 첨가하였다. 1시간 동안 0 ℃에서 교반시킨 뒤 포화 암모늄클로라이드 수용액(20 ㎖)을 넣어서 종결하였다. 유기층을 에틸아세테이트로 3번 추출하여 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 566 mg(52.3%, 1.45 mmol)을 얻었다.

[0122] **단계 3: 4-(1-하이드록시-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔일)페놀의 제조**

[0123] 상기 단계 2에서 제조된 1-(4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-올(3.4 mg, 8.7 μmol)과 2 ㎖ THF의 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 TBAF(in THF, 155 ㎕)을 첨가하였다. 30분간 교반한 뒤 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 14 mg(53%, 0.055 mmol)을 얻었다.

[0124] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.65 (m, 3H), 1.56 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.09 (m, 3H)

[0125] **<실시예 1> 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온의 제조**

[0126] **단계 1: 1-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온의 제조**

[0127] 아르곤 분위기 하에서 상기 1-(4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-올 50 mg(0.13 mmol)과 PCC(피리디늄 클로로 크로메이트) 42 mg, 셀라이트 70 mg을 DCM 1 ㎖에 넣고 4시간 20분 동안 상온에서 교반하였다. 에테르로 희석하고, 셀라이트/실리카 패드를 이용하여 에테르로 세척하면서 여과하였다. 얻어진 용액을 농축하고 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 25 mg(50%, 0.065 mmol)을 얻었다.

[0128] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.89 (dd, J = 17.4, 10.8, 1H), 5.06 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 2.91(s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.55 (m, 10H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.21 (s, 6H)

[0129] **단계 2: 1-(4-하이드록시페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온의 제조**

[0130] 상기 단계 1에서 얻은 1-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온(2 mg, 5.2 μmol)을 사용하여 상기 제조예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물 1.4 mg(99%, 5.2 μmol)을 얻었다.

[0131] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.86 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (m, 5H), 1.24 (s, 3H)

[0132] **<실시예 2> 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀의 제조**

[0133] **단계 1: tert-부틸(4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페녹시)디메틸실란의 제조**

[0134] 아르곤 분위기 하에서 포타슘 tert-부톡사이드 92 ㎕와 톨루엔 0.2 ㎖의 혼합물에 메틸 트라이페닐포스포늄 브로마이드 16.4 mg을 첨가한 후, 상기 얻어진 밝은 노란색의 반응혼합물을 1시간 동안 교반하고 0 ℃로 냉각한 후, 상기 실시예 1에서 얻은 1-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-온 11.8 mg(0.031 mmol)과 톨루엔 0.2 ㎖ 혼합물을 첨가하고 상온에서 11시간 20분 동안 교반한 후, 에테르로 희석한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 반응을 종결한 후 에테르로 추출하였다. 얻어진 용액을 농축하고 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 3 mg(26%, 8 μmol)을 얻었다.

[0135] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 6.73 (d, 8.4 Hz, 2H), 5.58 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.78 (t, J = 10.7, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.24 (m, 5H), 0.96 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)

[0136] **단계 2: 4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페놀의 제조**

[0137] 상기 단계 1에서 얻은 tert-부틸(4-(4,8-디메틸-4-비닐노나-1,7-디엔-2-일)페녹시)디메틸실란(3 mg, 7.8 μmol)을 사용하고, 상기 제조예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 2 mg(95%, 7.4 μmol)을 얻었다.

[0138] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, 8.7 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (m, 2H) 4.79 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.24 (m, 5H)

[0139] **<실시예 3> 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀의 제조**

[0140] **단계 1: (E)-tert-부틸(4-(3,7-디메틸-3-비닐옥타-1,6-디엔일)페녹시)디메틸실란의 제조**

[0141] 아르곤 분위기 하에서 상기 제조예 1의 단계 2에서 얻은 1-(4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-

비닐옥타-6-엔-1-올(55.3 mg, 0.142 mmol)과 1.8 ml의 DCM의 혼합물을 0 ℃로 냉각한 뒤 DMAP 35 mg을 첨가하였다. MsCl 17 μl을 첨가하고 3.5시간 동안 교반하며 실온에 방치한 후, 포화 암모늄클로라이트 수용액(2 ml)을 넣어 반응을 종결한 후, 유기층을 DCM으로 3번 추출하여 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 38 mg(72.5%, 0.10 mmol)을 얻었다.

[0142] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.8, 17.4 Hz), 5.10 (t, 7.5 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)

[0143] **단계 2: tert-부틸(4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페녹시)디메틸실란의 제조**

[0144] 상기 단계 1에서 얻은 (E)-tert-부틸(4-(3,7-디메틸-3-비닐옥타-1,6-디엔일)페녹시)디메틸실란(10 mg, 0.03 mmol)과 에탄올, 헥산 혼합용액을 H-Cube를 이용하여 수소화 반응을 수행하였다. 추가적인 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0145] **단계 3: 4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페놀의 제조**

[0146] 상기 단계 2에서 얻은 tert-부틸(4-(3-에틸-3,7-디메틸옥틸)페녹시)디메틸실란(10.5 mg, 0.03 mmol)을 사용하고, 상기 제조예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물 3.6 mg(50%, 0.014 mmol)을 얻었다.

[0147] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.20 (m, 8H), 0.85 (m, 11H)

[0148] **<실시예 4> (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀의 제조**

[0149] **단계 1: 1-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-3-에틸-3,7-디메틸옥탄-1-올의 제조**

[0150] 상기 제조예 1의 단계 2에서 얻은 1-(4-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)페닐)-3,7-디메틸-3-비닐옥타-6-엔-1-올(16 mg, 0.041 mmol)을 사용하고, 상기 실시예 3의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 16.3 mg(99%, 0.41 mmol)을 얻었다.

[0151] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.87 (m, 9H), 0.77 (m, 3H)

[0152] **단계 2: (E)-tert-부틸(4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페녹시)디메틸실란의 제조**

[0153] 상기 단계 1에서 얻은 1-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-3-에틸-3,7-디메틸옥탄-1-올(16.3 mg, 0.41 mmol)을 사용하고, 상기 제조예 1의 단계 2와 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 10.3 mg(66%, 0.028 mmol)을 얻었다.

[0154] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.66~1.20 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.83 (m, 9H), 0.18 (s, 6H)

[0155] **단계 3: (E)-4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페놀의 제조**

[0156] 상기 단계 2에서 얻은 (E)-tert-부틸(4-(3-에틸-3,7-디메틸옥타-1-엔일)페녹시)디메틸실란(10.3 mg, 0.028 mmol)을 사용하고, 상기 제조예 1의 단계 3과 동일한 방법을 수행하여 목적화합물 1 mg(13.7%, 3.7 μmol)을 얻었다.

[0157] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.66~1.13 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (m, 3H)

[0158] **<실시예 5> (E)-4-(도데카-1-엔일)벤조산의 제조**

[0159] 아르곤 분위기 하에서 4-비닐벤조산 33.4 mg(0.23 mmol)과 도데켄 50 ㎕(0.23 mmol), DCM 1 ㎖의 혼합물에 그럽스 2세대 촉매 19 mg을 첨가한 후, 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 상기 반응 혼합물을 감압 농축하고, 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 32 mg(50 %, 0.12 mmol)을 얻었다.

[0160] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.39 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (m, 14H), 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H)

[0161] **<실시예 6> 4-도데실-2-니트로페놀의 제조**

[0162] 4-도데실페놀 500 ㎕(1.8 mmol)와 아세트산/헥산=1/3 혼합물 8.5 ㎖ 혼합물에 진한 질산 125 ㎕와 아세트산 208 ㎕ 혼합물을 첨가하고 48 ℃에서 10분간 교반한 뒤 물을 넣어 반응을 종결하였다. 에테르로 3번 추출하고 포화 염화나트륨 수용액으로 2번 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤 여과하고 농축하였다. 관 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 469 mg(85%, 1.5 mmol)를 얻었다.

[0163] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.08(d, 8.8 Hz, 1H), 1.57(m, 4H), 1.24(m, 8H), 0.77(m, 13H)

[0164] **<실시예 7> 2-아미노-4-도데실페놀의 제조**

[0165] 상기 4-도데실-2-니트로페놀57 mg(0.19 mmol)과 메탄올 1 ㎖ 혼합물에 팔라듐 차콜 촉매를 2 mg 첨가하고 공기를 수소로 치환시켜준다. 13시간 동안 상온에서 교반한 뒤 셀라이트/실리카 여과하였다. 농축한 뒤 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 34 mg(65%, 0.12 mmol)을 얻었다.

[0166] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.6 (m, 3H), 4.06 (m, 3H), 1.49 (m, 4H), 1.21 (m, 10H), 0.78 (m, 11H)

[0167] **<실시예 8> 2-아지도-4-도데실페놀의 제조**

[0168] 상기 2-아미노-4-도데실페놀 16 mg(0.058 mmol)과 진한 염산 58 ㎕의 혼합물에 소듐 아질산(6 mg) 수용액 0.5 ㎖를 천천히 첨가하고 15분간 교반하였다. 소듐 아지드(38 mg) 수용액 0.5 ㎖을 0 ℃에서 천천히 첨가하고 상온에서 20분간 교반한 뒤 에틸 아세테이트로 3번 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 농축한 뒤 관 크로마토그래피로 정제하여 12 mg(68%, 0.039 mmol)의 목적 화합물을 얻었다.

[0169] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92(s, 1H), 6.76(m, 2H), 4.77(s, 1H) 1.35(m, 4H), 1.16(m, 10H), 0.80(m, 11H)

[0170] **<실시예 9> 소듐 4-도데실벤젠술포네이트의 제조**

[0171] 4-도데실벤젠술폰산 308 ㎕(1 mmol)와 물 0.3 ㎖의 혼합물에 소듐 하이드록시드 1N 수용액을 1 ㎖ 첨가하였다. 감압 농축한 뒤 에테르로 세척한 후, 목적 화합물을 얻었다.

[0172] **<실시예 10> 4-도데실벤즈알데하이드의 제조**

[0173] **<u>단계 1: (4-도데실페닐)메탄올의 제조</u>**

[0174] 상기 실시예 6에서 제조된 4-도데실벤조산 8.3 mg(0.02 mmol)과 THF 1 ㎖의 혼합물에 LAH(리튬알루미늄하이드리드) 1M THF 용액 63 ㎕를 상온에서 첨가한 뒤, 40분간 교반하고, 물 4 ㎕, 10% 수산화소듐 수용액 8 ㎕, 물 12 ㎕를 첨가한 후 셀라이트/실리카 여과하며 에테르로 세척하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하여 목적 화합물 7.9 mg(99%, 0.02 mmol)을 얻었다.

[0175] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.24 (m, 18H), 5.79 (t, J = 6.4 Hz, 3H)

[0176] 단계 2: 4-도데실벤즈알데하이드의 제조

[0177] 상기 단계 1에서 얻은 (4-도데실페닐)메탄올 7.9 mg(0.02 mmol)과 DCM 1 ㎖ 혼합물에 이산화망간 25 mg을 첨가한 후, 6시간 동안 교반한 뒤 셀라이트/실리카 여과하며 에테르로 세척하였다. 상기 반응혼합물을 농축하고 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 2.9 mg(두 단계 37%, 7.3 ㎛ol)을 얻었다.

[0178] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 7.77 (d, 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H). 1.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H)

[0179] **<실시예 11> N-(4-도데실페닐)-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아미드의 제조**

[0180] 4-도데실아닐린 20 mg(0.076 mmol)과 DCM 1 ㎖ 0 ℃ 혼합물에 TEA(트리에틸아민) 32 ㎕를 첨가하고 트리플루오로메탄술폰산무수물 12 ㎕을 첨가한 후, 상온에서 1.5시간 동안 교반한 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 반응을 종결하고, 에테르로 추출한 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 상기 반응혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 12 mg(40%, 0.03 mmol)을 얻었다.

[0181] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.23 (m, 16H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

[0182] **<실시예 12> N-(4-도데실페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조**

[0183] 4-도데실아닐린 20 mg(0.076 mmol)과 DCM 1 ㎖ 혼합물에 0 ℃에서 TEA(트리에틸아민) 32 ㎕를 첨가한 후, 트리플루오로아세트산무수물 14 ㎕을 첨가하였다. 상온에서 17시간 동안 교반한 뒤, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 종결시킨 뒤, 에테르로 추출한 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 상기 반응혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 27 mg(99%, 0.076 mmol)을 얻었다.

[0184] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.24 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H)

[0185] **<실시예 13> 3-도데실페놀의 제조**

[0186] 단계 1: 3-(벤질옥시)벤즈알데하이드의 제조

[0187] 3-하이드록시벤즈알데하이드 200 mg(1.64 mmol)과 DMF(N,N-디메틸포름아미드) 4 ㎖의 혼합물에 포타슘카보네이트 340 mg과 벤질브로마이드 233 ㎕를 첨가한 후 7시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 반응을 종결시킨 뒤 에테르로 3번 추출한 후, 물로 2회 세척한 뒤, 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하였다. 상기 반응혼합물을 농축한 뒤 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 344 mg(99%, 1.64 mmol)을 얻었다.

[0188] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 7.44 (m, 9H), 5.11 (s, 2H)

[0189] **단계 2: 1-(3-(벤질옥시)페닐)도데칸-1-올의 제조**

[0190] 마그네슘 146 mg과 THF 3 ㎖의 혼합물에 1-브로모운데칸 672 ㎕를 첨가하고 60도에서 환류하여 마그네슘이 줄어들 때까지 교반하고, 얻어진 현탁액 0.63 ㎖를 주사기로 취한 후, 상기 3-(벤질옥시)벤즈알데하이드 89.3 mg(0.42 mmol)과 THF 1 ㎖의 혼합물에 0 ℃에서 천천히 첨가하였다. 1시간 동안 상온에서 교반한 뒤 포화 암모늄클로리드 수용액을 넣어 반응을 종결한 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 포화 소듐클로리드 수용액으로 2회 씻어준다. 얻어진 유기용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 필터 후 농축하였다. 상기 반응혼합물을 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 129 mg(83%, 0.35 mmol)을 얻었다.

[0191] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 6.92 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.62 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.23 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H)

[0192] **단계 3: 3-도데실페놀의 제조**

[0193] 상기 단계 2에서 얻은 1-(3-(벤질옥시)페닐)도데칸-1-올(123 mg, 0.33 mmol)과 메탄올/에틸아세테이트=2/1 혼합물 14 ㎖의 혼합물에 팔라듐 차콜 92 mg을 첨가하고, 공기를 수소로 치환한 후, 상온에서 14시간 동안 교반한 뒤, 셀라이트/실리카 여과하였다. 반응혼합물을 농축한 뒤, 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 24 mg(23.6%, 0.078 mmol)을 얻었다.

[0194] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (m, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (m, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.24 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H)

[0195] **<실시예 14> 4-도데실벤젠-1,2-디올의 제조**

[0196] **단계 1: 3,4-비스(벤질옥시)벤즈알데하이드의 제조**

[0197] 3,4-디하이드록시벤즈알데하이드 100 mg(0.72 mmol)과 DMF 2 ㎖의 혼합물에 포타슘카보네이트 300 mg과 벤질브로마이드 189 ㎕을 첨가한 후 5.5시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 반응을 종결시킨 뒤 에테르로 3번 추출하였다. 물로 2회 씻어준 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하였다. 농축한 뒤 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 226 mg(98%, 0.71 mmol)을 얻었다.

[0198] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (m, 11H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.20 (s, 2H)

[0199] **단계 2: 1-(3,4-비스(벤질옥시)페닐)도데칸-1-올의 제조**

[0200] 마그네슘 146 mg과 THF 3 ㎖의 혼합물에 1-브로모운데칸 672 ㎕를 첨가하고 60도에서 환류하여 마그네슘이 줄어들 때까지 교반하였다. 얻어진 현탁액 0.75 ㎖를 주사기로 떠서 상기 3,4-비스(벤질옥시)벤즈알데하이드 163 mg(0.42 mmol)과 THF 1 ㎖의 혼합물에 0 ℃에서 천천히 첨가하였다. 1.5시간 동안 상온에서 교반한 뒤 포화 암모늄클로리드 수용액을 넣어 반응을 종결하였다. 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 포화 소듐클로리드 수용액으로 2회 씻어준다. 얻어진 유기용액을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 필터 후 농축하였다. 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 205 mg(84%, 0.35 mmol)을 얻었다.

[0201] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (m, 20H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz 3H)

[0202] **단계 3: 4-(1-하이드록시도데실)벤젠-1,2-디올의 제조**

[0203] 상기 단계 2에서 얻은 1-(3,4-비스(벤질옥시)페닐)도데칸-1-올(197 mg, 0.41 mmol)을 사용하고, 상기 실시예 15의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물 47.4 mg(34%, 0.14 mmol)을 얻었다.

[0204] ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.69 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.19 (m, 16H), 0.82 (t, J = 6.1 Hz, 3H)

[0205] **단계 4: 4-도데실벤젠-1,2-디올의 제조**

[0206] 상기 단계 3에서 얻은 4-(1-하이드록시도데실)벤젠-1,2-디올 10 mg(0.03 mmol)과 메탄올 1 ㎖의 혼합물에 팔라듐 차콜 3.2 mg을 첨가하고, 공기를 수소로 치환한 후, 16시간 동안 교반한 뒤 셀라이트/실리카 여과하였다. 상기 여과액을 농축하여 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 4.2 mg(43%, 0.013 mmol)을 얻었다.

[0207] ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.58 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 18H), 0.83 (t, J = 6.4 Hz, 3H)

[0208] **<실시예 15> 5-도데실-2-하이드록시벤즈알데하이드의 제조**

[0209] 마그네슘 23 mg과 메탄올 3 ㎖, 톨루엔 1 ㎖, 마그네슘디메톡시드 8% 무게비율 메탄올 용액 64 ㎕의 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 마그네슘이 녹고 수소 발생이 종료된 후, 4-도데실페놀 424 mg(1.62 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 추가로 환류하였다. 톨루엔 3 ㎖를 더 첨가한 후, 딘-스탁 트랩 증류기를 이용하여 95 ℃에서 톨루엔/메탄올 끓는점 불변지점까지 증류하였다. 메탄올이 충분히 제거되면 파라포름알데하이드 175 mg과 톨루엔 1 ㎖의 혼합물을 천천히 첨가하고, 2.5시간 동안 95 ℃에서 교반과 함께 메탄올 부산물을 제거하였다. 상온에서 냉각한 뒤, 20% 황산 수용액 2.4 ㎖를 천천히 첨가하였다. 50 ℃로 온도를 높이고 1시간 동안 교반한 뒤 상온에서 냉각한 뒤, 톨루엔을 이용하여 3번 추출하고 10% 황산 수용액과 물로 각각 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 뒤 농축하고, 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 232 mg(49%, 0.80 mmol)을 얻었다.

[0210] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.24 (m, 18H), 0.85 (t, J = 3.9 Hz, 3H)

[0211] **<실시예 16> 4-도데실벤조산의 제조**

[0212] 상기 실시예 5에서 얻은 (E)-4-(도데카-1-엔일)벤조산 20 mg(0.069 mmol)과 메탄올 1 ㎖의 혼합물에 팔라듐 차콜 촉매 7.3 mg을 첨가하고 공기를 수소로 한 후, 11시간 동안 교반한 뒤 셀라이트/실리카 여과하고, 에테르로 세척하였다. 농축하여 관 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 16 mg(81%, 0.056 mmol)을 얻었다.

[0213] ^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26(d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.66(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.62(m, 2H), 1.24(m, 18H), 0.86(t, *J* = 6.3 Hz, 3H)

[0214] **<실험예 1> UCH-L1 억제 활성 측정-1**

[0215] 본 발명에 따른 실시예 화합물들의 UCH-L1 억제 활성 측정을 위해 하기 실험을 수행하였다.

[0216] 분말형태의 본 발명의 화합물을 DMSO(100 mM)에 녹여 사용하였다. 활성검색을 시작하기 위해 4 ℃에서 UCH-L1 반응 완충용액(Tris-HCl, pH 7.6, 0.5 mM EDTA, 5 mM DTT, 0.05 mg/ ㎖ BSA)에 희석하였다. 양성 대조군으로는 LDN57444를 사용하였다. 효소와 기질은 4 ℃에서 UCH-L1 반응 완충용액에 희석하였다. 본 발명에 따른 화합물 0.2 mM을 50 μL씩, DMSO 대조군(무처리군) 및 양성 대조군을 아무것도 처리되지 않은 블랙 마이크로웰 플레이트에 각각을 분취하였다(총 농도 50 μM). GST-UCH-L1 15 nM을 100 μL를 각각의 웰에 첨가하였다(총 농도 7.5 nM). 효소/화합물 혼합물은 30분동안 상온에서 반응시켰다. 그 후, 기질로써, 250 nM의 Ub-AMC(A.G. Scientific, Inc. San Diego, CA, USA)를 50 ㎕를 각각의 웰에 첨가한 후, 효소/화합물/기질 혼합물을 10초 동안 기계적으로 혼합한 후, 효소 반응을 MAX GEMINI EM(Molecular devices, Toronto, Canada) 스펙트럼으로 형광 방출 강도(Ex = 365 nm, Em = 450 nm, Auto-cutoff = 435 nm)를 측정하여 관찰하였다. 스크리닝은 재현성을

위해 2회 수행하였다.

[0217] **결과**

[0218] 첫 번째 및 두 번째 스크리닝을 통해 본 발명에 따른 실시예 1 내지 16의 화합물은 UCH-L1의 효소적 활성을 억제하는 것으로 확인되었고, 잠재적 UCH-L1 억제제로 선택하였다. 상기 화합물들은 선택적이고, 농도 의존적으로 UCH-L1 저해 효과가 있는 것으로 확인되었다.

[0219] **<실험예 2> UCH-L1 억제 활성 측정-2**

[0220] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 UCH-L1에 대한 억제 효과를 알아보기 위하여 하기 실험을 수행하였다.

[0221] 상기 화합물을 분말 형태로 사용하였다. 상기 화합물을 DMSO 100 mM을 사용 전에 녹인 후, 활성검색을 시작하기 위해 4 ℃에서 UCH-L1 반응 완충용액(Tris-HCl, pH 7.6, 0.5 mM EDTA, 5 mM DTT, 0.05 mg/ ml BSA)에 희석하였다. 양성 대조군으로는 LDN57444를 사용하였다. IC_{50} 값을 결정하기 위해, 본 발명에 따른 화합물들을 DMSO 100 mM로 녹인 후, 각각 화합물을 UCH-L1 완충용액(200 μM 내지 0.2 μM)에서 각각 연속적으로 희석하였다. 각각 다른 농도의 화합물들을 50 ㎕씩 취하여 각각의 웰에 첨가하였다. 2 nM GST-UCH-L1 또는 1 nM GST-UCH-L3의 100 ㎕을 상기 각각 웰에 첨가한 후(마지막 농도가 1 nM 및 0.5 nM), 효소/화합물 혼합물은 30분 동안 상온에서 반응시켰다. UCH-L1 또는 UCH-L3의 가수분해 활성을 측정하기 위해 114.5 nM Ub-AMC(Enzo, USA) 50 ㎕을 각각의 웰에 첨가하고, AMC의 형광은 MAX GEMINI EM(Molecular devices, Toronto, Canada) 스펙트럼으로 형광 방출 강도(Ex = 365 nm, Em = 450 nm, Auto-cutoff = 435 nm)를 측정하여 관찰하였다.

[0222] 초속도 Vo는 3분 동안 상기 형광을 측정하여 결정하고, IC_{50} 값은 테이블 커브 소프트웨어(Table curve software; Jandel Scientific, Erkrath, Germany)를 이용하여 결정하였다. 재현성을 위해 상기 스크리닝을 4회 수행하였다.

[0223] 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0224]

구분	UCH-L1 IC_{50}(μM)	UCH-L3 IC_{50}(μM)	L1/L3
실시예 1	NT	NT	NT
실시예 2	196.15	164.15	1.19
실시예 3	37.07	115.53	0.32
실시예 4	50.95	141.61	0.36
실시예 5	>150	NT	-
실시예 6	~190	NT	-
실시예 7	~380	NT	-
실시예 8	NT	NT	-
실시예 9	~120	NT	-
실시예 10	81.80	NT	-
실시예 11	53.78	NT	-
실시예 12	66.86	NT	-
실시예 13	46.82	NT	-
실시예 14	9.4	367.9	0.026
실시예 15	13.8	758.0	0.018
실시예 16	36.00	NT	-
대조군 (LDN 57444)	58.6	145.7	0.402

[0225] 상기 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 IC_{50} 값이 9.4 내지 196.15 μM로 확인되어 UCH-L1 활성을 억제하는 효과가 있는 것으로 확인되었고, 특히, 실시예 14 내지 16의 화합물의 경우, IC_{50} 값이 9.4 내지

36.00 μM로 나타나 양성 대조군인 LDN 57444(58.6 μM) 보다 UCH-L1 활성 억제 효과가 우수한 것으로 확인되었다.

[0226] 뿐만 아니라, 본 발명에 따른 화합물들은 양성 대조군보다 UCH-L1을 선택적으로 억제하는 것으로 측정되었다. 이로부터 본 발명의 화합물들은 UCH-L1의 활성을 저해함을 알 수 있다.

[0227] 따라서, 본 발명에 의한 화합물은 UCH-L1의 활성의 억제 효과가 우수하므로 UCH-L1 관련 질환인, 암 또는 알츠하이머, 파킨슨 질환과 같은 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0228] **<실험예 3> 상처 치유 효과 및 독성 측정**

[0229] 본 발명에 따른 화합물의 상처 치유 효과 및 세포 독성 측정을 위하여 하기 실험을 수행하였다.

[0230] 폐암 세포주 NCI-H157 세포를 60 mm 디쉬(dish)(Nunc, Denmark)에 파종하고, 상기 세포들이 완전히 겹쳐질 수 있게 방치하였다. 그 후, 플라스틱 p200 팁을 사용하여 상기 세포를 한줄로 긁어 상처를 생성하고, 상기 세포층은 새로운 배지로 세척하여 떨어져 나온 세포들을 제거하였다. 상기 세포는 10% FBS를 포함하는 새로운 배지로 교환하고, 본 발명에 따른 각각의 화합물을 12시간 동안 처리하였다. 상처난 즉시(0 시간) 및 37 ℃에서 세포를 배양하고, 상처 치유 과정을 도립 현미경(inverted microscope)(Axiovert 40C, Zeiss)으로 디지털 사진을 촬영하여 이미지(10 × fields)를 얻었다. 상기 상처 부위를 이미지로 측정하고, 상처 부위의 총 거리에 대한 백분율을 계산하였다. 세포이동 지수는 하기와 같이 계산하였고, 그 결과를 하기 표 3 및 도 1에 나타내었고, 또한, 100시간 동안 실시간 세포 분석기(xCELLigence)를 통해 세포 독성을 측정하고, 그 결과를 하기 도 2 내지 5에 나타내었다.

수학식 1

[0231]
$$\text{세포이동지수}(\%)=\frac{\text{치유면적}(12\text{시간후})}{\text{상처면적}(0\text{시간})}\times 100$$

표 3

[0232]

구분	투여농도	상처치유 억제효과 (대조군에 대한 %)
무처리군	10 μM	95.31
실시예 14		94.77
실시예 15		95.93
무처리군	50 μM	95.60
실시예 14		94.51
실시예 15		92.80

[0233] 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 14 및 15의 화합물을 NCI-H157 세포에 농도별로 처리한 경우, 세포 이동 억제 활성이 우수한 것으로 확인되었고, 상기 화합물은 농도 의존적으로 상처 치유를 억제하는 것으로 확인되었다(도 1 참조).

[0234] 또한, 도 2 내지 5에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 14 및 15의 화합물을 농도별로 처리하여 세포독성을 측정한 결과, 50 μM 농도로 처리한 경우에서 세포 독성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0235] **<실험예 4> 침습 저해 효과 측정**

[0236] 본 발명에 따른 화합물의 침습 저해 효과를 측정하기 주화성 챔버 트랜스웰(chemotaxis chamber transwell;

Corning, NY, USA)을 이용하여 세포 이동 억제 활성실험을 수행하였다.

[0237] 트랜스웰의 챔버 상부에 80 μg 마트리겔(matrigel; Matrigel™ basement membrane matrix, BD Bioscience, NJ, USA)을 37 ℃에서 1시간 동안 코팅한 후, 24 웰 챔버로 옮겼다. 상기 하부 챔버는 10% FBS를 포함하는 RPMI 배지를 채웠다. NCI-H157 세포는 상부 챔버(150 ㎕ 내 0.5-1×10^4 개의 세포 포함)에 배양한 후, 37 ℃에서 1시간 동안 배양하였다. 상기 배양 후의 이동한 세포는 크리스탈 바이올렛(0.5% w/v 크리스탈 바이올렛, 25% 메탄올)으로 염색하였다. 상기 비-이동세포는 약솜 필터로 상부에서 제거하였다. 상기 이동 세포 수를 현미경을 사용하여 100배 배율로 계산하였다. 그 결과를 하기 표 5 및 도 6에 나타내었다.

표 4

[0238]

구분	세포 침습 억제 효과			
	0 μM	5 μM	10 μM	25 μM
실시예 15	100	73.69	62.87	53.56

[0239] 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물을 세포에 처리한 결과, 농도 의존적으로 침윤을 저해하는 효과가 있는 것으로 확인되었다(도 6 참조).

[0240] 따라서, 본 발명에 의한 화합물은 UCH-L1의 활성의 억제 효과가 우수하고, 특히, 암세포에 대하여 상처 치유 억제 효과가 있고, 세포 독성이 낮으며, 세포 침윤 억제 효과가 우수하므로 UCH-L1 관련 질환인, 암 또는 알츠하이머, 파킨슨 질환과 같은 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0241] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 UCH-L1 저해 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0242] **<제제예 1> 약학적 제제의 제조**

[0243] **1-1. 산제의 제조**

[0244] 화학식 1의 화합물 500 mg

[0245] 유당 100 mg

[0246] 탈크 10 mg

[0247] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0248] **1-2. 정제의 제조**

[0249] 화학식 1의 화합물 500 mg

[0250] 옥수수전분 100 mg

[0251] 유당 100 mg

[0252] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0253] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0254] **1-3. 캅셀제의 제조**

[0255] 화학식 1의 화합물 500 ㎎

[0256] 옥수수전분 100 ㎎

[0257] 유당 100 ㎎

[0258] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[0259] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0260] **1-4. 주사제의 제조**

[0261] 화학식 1의 화합물 500 ㎎

[0262] 주사용 멸균 증류수 적량

[0263] pH 조절제 적량

[0264] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0265] **1-5. 액제의 제조**

[0266] 화학식 1의 화합물 100 ㎎

[0267] 이성화당 10 g

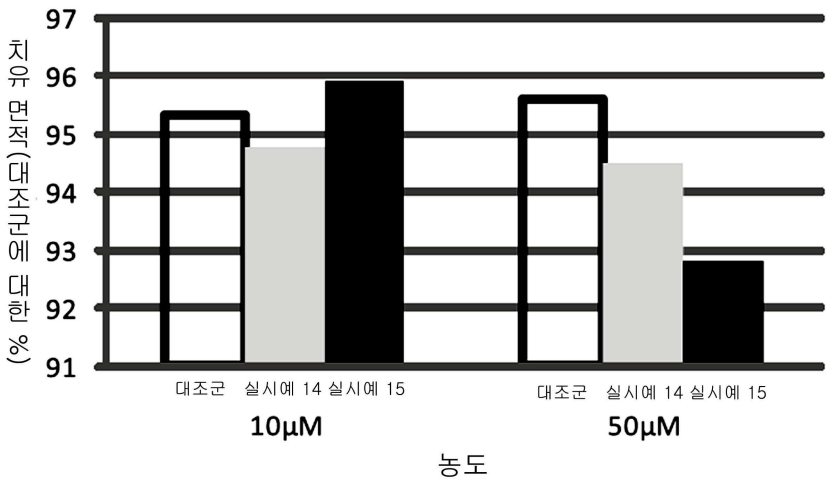
[0268] 만니톨 5 g

[0269] 정제수 적량

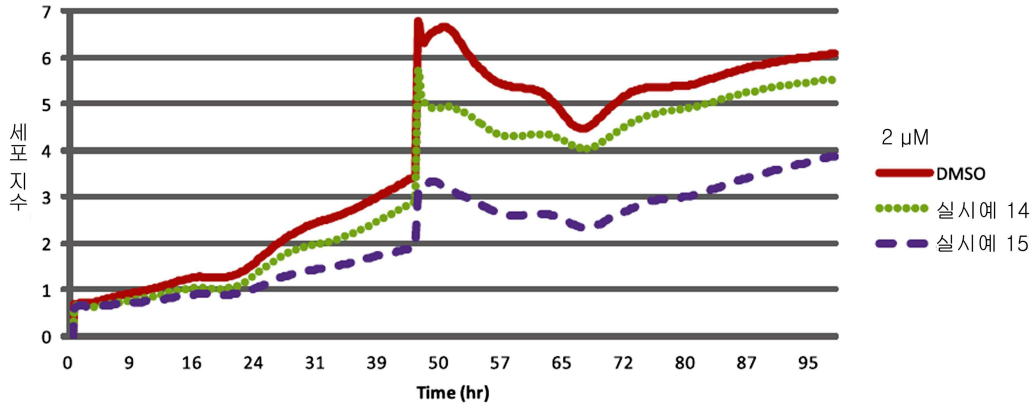
[0270] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ㎖로 조절한 후 갈색 병에 충진하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

도면

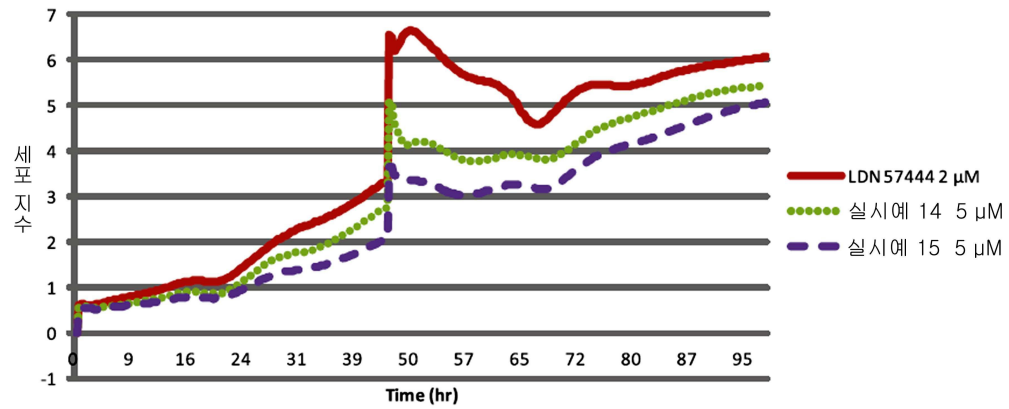
도면1



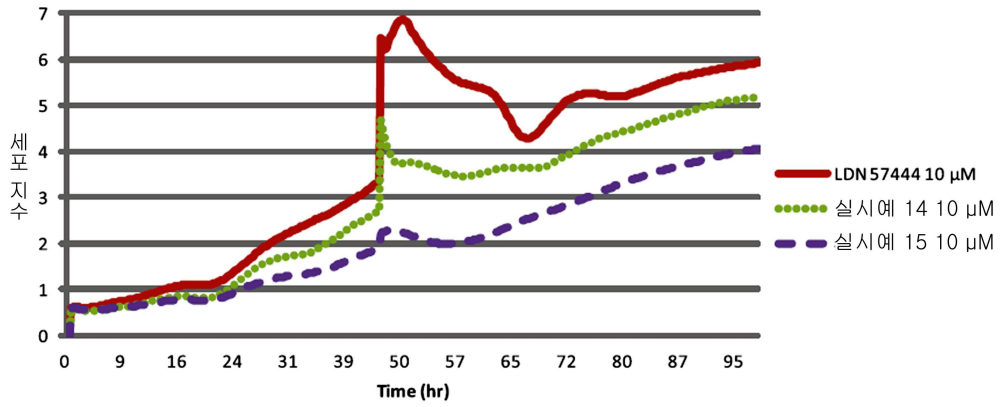
도면2



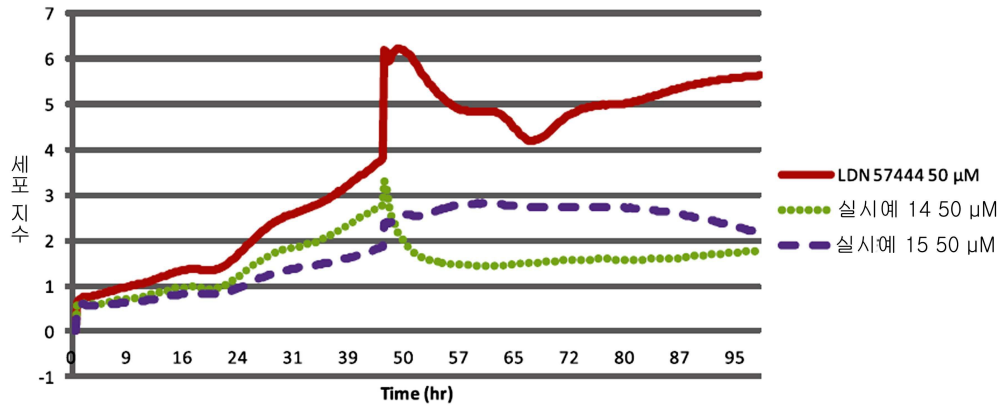
도면3



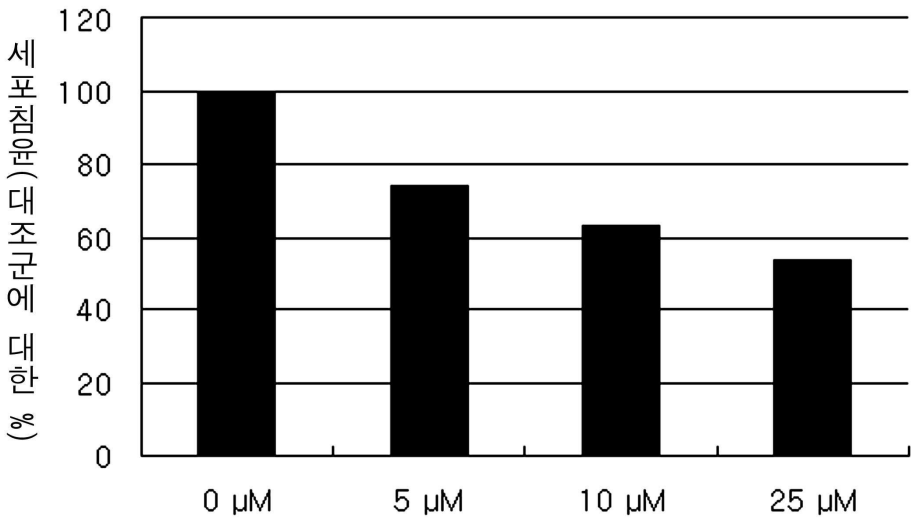
도면4


세포 지수
Time (hr)
LDN 57444 10 μM
실시예 14 10 μM
실시예 15 10 μM

도면5


세포 지수
Time (hr)
LDN 57444 50 μM
실시예 14 50 μM
실시예 15 50 μM

도면6


세포침윤(대조군에 대한 %)
0 μM
5 μM
10 μM
25 μM