



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월13일

(11) 등록번호 10-2132960

(24) 등록일자 2020년07월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/10 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/10 (2013.01)

A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0125381

(22) 출원일자 2018년10월19일

심사청구일자 2018년10월19일

(65) 공개번호 10-2019-0087944

(43) 공개일자 2019년07월25일

(30) 우선권주장

1020180006066 2018년01월17일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

Molecules and Cells, 37(7), 547-553, 2014.\*

W02002004413 A1\*

Food and Chemical Toxicology, 96, 35-42, 2016,

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

숙명여자대학교산학협력단

서울특별시 용산구 청파로47길 100 (청파동2가, 숙명여자대학교)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

전라옥

서울특별시 강남구 선릉로 120 (대치동, 개포우성아파트) 13동 905호

류재하

서울특별시 양천구 목동동로 430 아파트 601-402호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

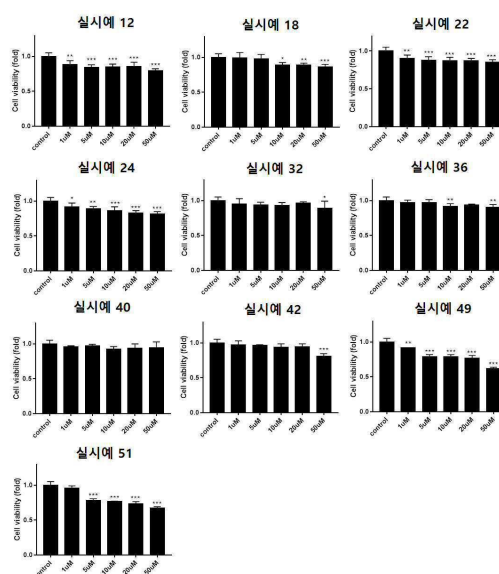
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 교모세포종의 예방 또는 치료용 신규 약학적 조성물

**(57) 요약**

본 발명은 교모세포종의 예방 또는 치료용 신규 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 유효성분 화합물은 본 발명에 따른 유효성분 화합물은 히스톤 디아세틸화(HDAC) 효소, 특히, HDAC 8을 선택적으로 나노몰 또는 마이크로몰 단위의 농도로 우수하게 저해할 수 있고 교모세포종의 증식 억제 및 세포 사멸 효과가 있는 것으로 확인된 바, 이를 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 제공될 수 있는 유용한 효과가 있다.

**대표도 - 도1**

(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

**A23V 2002/00** (2013.01)

**A23V 2200/308** (2013.01)

(72) 발명자

**조혜원**

서울특별시 강북구 솔매로 32-7 1층좌 (미아2동)

**김윤정**

인천광역시 연수구 용담로 14 108동 606호

**강석구**

경기도 수원시 영통구 센트럴타운로 76 (광교e편한  
세상6114-601)

**민상현**

대구광역시 수성구 청호로 345 105동 1801호 (황  
금동, 태왕아너스아파트)

**유지훈**

서울특별시 송파구 백제고분로31길 11-18, (   
삼전동)

- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 2011-0030074  
 부처명 미래창조과학부  
 연구관리전문기관 한국연구재단  
 연구사업명 선도연구센터지원사업  
 연구과제명 세포운명조절연구센터  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 숙명여자대학교  
 연구기간 2011.09.07 ~ 2018.08.31
- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 2014R1A2A1A11052761  
 부처명 미래창조과학부  
 연구관리전문기관 한국연구재단  
 연구사업명 중견연구자지원사업  
 연구과제명 면역 매개 염증질환 치료제 개발의 신규전략으로서 BTK 저해제의 발굴  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 숙명여자대학교  
 연구기간 2014.11.01 ~ 2017.10.31
- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 HT16C-0002-030016  
 부처명 보건복지부  
 연구관리전문기관 대구경북첨단의료산업진흥재단  
 연구사업명 수요자 맞춤형 공동연구지원사업  
 연구과제명 HDAC8을 표적으로 하는 신경모세포종 치료제 신약후보물질 개발  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 숙명여자대학교  
 연구기간 2017.03.15 ~ 2019.08.31
- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 HI17C2586  
 부처명 보건복지부  
 연구관리전문기관 한국보건산업진흥원  
 연구사업명 한국보건산업진흥원-질병중심중개연구(중점연구)  
 연구과제명 에너지대사 조절을 활용한 악성 신경교종 치료제 개발  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 연세대학교 산학협력단  
 연구기간 2017.12.21 ~ 2020.09.30
- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 NRF-2017M2A2A7A01071036  
 부처명 과학기술정보통신부  
 연구관리전문기관 한국연구재단  
 연구사업명 원자력연구개발사업-방사선기술개발사업  
 연구과제명 방사선치료 저항성 극복을 위한 암 생체에너지 대사 조절 병용 교모세포종 치료 기술 개발  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 연세대학교 산학협력단  
 연구기간 2017.09.21 ~ 2020.02.29
- 이 발명을 지원한 국가연구개발사업  
 과제고유번호 NRF-2016R1D1A1A09916521  
 부처명 교육부  
 연구관리전문기관 한국연구재단  
 연구사업명 기본연구지원사업(후속연구지원)  
 연구과제명 다른 공간적 적소에서 분리된 기질간엽세포에 의한 고등급 교종 암세포 침윤 증가와 세포  
 외 기질 재형성 조절 기전 발굴 및 치료 저항성 획득 기전 발굴  
 기 여 율 1/6  
 주관기관 연세대학교 산학협력단  
 연구기간 2016.11.01 ~ 2019.10.31

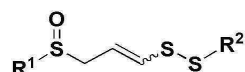
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

$R^1$ 은 비치환된 벤질, 또는 비치환 또는 치환된 페닐이되,

여기서, 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 메톡시기로 치환될 수 있고,

$R^2$ 는 알릴, 프로필, 또는 비치환 또는 치환된 벤질이되,

여기서 상기 치환된 벤질은 메톡시기 및 할로젠기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다).

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

제1항에 있어서,



인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

(12) (Z)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파;

(18) (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설파;

- (19) (E)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (20) (Z)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (21) (E)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (22) (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (23) (E)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (24) (Z)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (25) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (26) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (27) (E)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (28) (Z)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (29) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (30) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (31) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (32) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (33) (E)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (34) (Z)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (35) (E)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (36) (Z)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (37) (E)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (38) (Z)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (39) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (40) (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (41) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (42) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (43) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (44) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (45) (E)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (46) (Z)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (47) (E)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (48) (Z)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- (49) (E)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (50) (Z)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (51) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (52) (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (53) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- (54) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;

- (55) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판; 및  
(56) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판.

## 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화합물은 HDAC(Histone deacetylase)를 억제하여 교모세포종을 예방 또는 치료하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

## 청구항 7

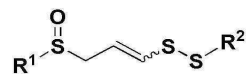
제6항에 있어서,

상기 화합물은 HDAC 8에 대하여 우수한 저해 활성을 나타내는 것으로부터 교모세포종을 예방 또는 치료하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

## 청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

$\text{R}^1$ 은 비치환된 벤질, 또는 비치환 또는 치환된 페닐이되,

여기서, 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 메톡시기로 치환될 수 있고,

$\text{R}^2$ 는 알릴, 프로필, 또는 비치환 또는 치환된 벤질이되,

여기서 상기 치환된 벤질은 메톡시기 및 할로젠기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다).

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 교모세포종의 예방 또는 치료용 신규 약학적 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0003] 암은 전세계적으로 가장 보편적인 사망원인 중의 하나이다. 약 천만건의 새로운 케이스가 매년 발생하며, 전체 사망원인의 약 12%를 차지하여 세번째로 많은 사망원인으로 보고되고 있다.

[0004] 여러 가지 종류의 암 중에서 특히 뇌암은 연령에 관계없이 발생되며, 소아에 발생 빈도가 다른 암에 비하여 높은 특징이 있다. 뇌암은 뇌조직과 뇌를 싸고 있는 뇌막에서 발생하는 원발성 뇌암과 두개골이나 신체의 다른 부위에서 발생된 암으로부터 전이된 이차성 뇌암을 통칭하는 것이다. 이와 같은 뇌암은 다른 장기에서 발생하는 암과 구분되는 점이 많다. 우선 폐, 위, 유방 등에 생기는 암은 장기별로 한 두 종류에 국한되고, 그 성질이 동일, 유사한 편이다. 그러나 뇌에는 매우 다양한 종류의 암이 발생한다. 예를 들면 다형성아교모세포종, 악성신경교종, 임파선종, 배아세포종, 전이성 종양 등 다양하다.

- [0005] 이 중에서도 신경교종 (glioma), 특히 다형성아교모세포종 (glioblastoma multiforme, GBM)은 가장 악성이고 공격적이어서 예후가 매우 좋지 않으며, 진단 후 평균 생존 기간이 약 1년을 넘지 못하는 매우 치명적인 질환이다. 뇌세포와 종양세포 간의 경계가 분명하지 않기 때문에, GBM을 외과적으로 완전히 제거하는 것은 거의 불가능하다.
- [0006] 암치료 분야에서의 발전에도 불구하고, 현재 선두적인 치료는 수술, 방사선 및 화학요법 등이 주종을 이룬다. 화학요법적인 접근은 전이성이거나 특별히 공격적인 암을 치료하는데 주로 사용된다. 현재 임상적으로 사용되는 대부분의 암화학요법 약제는 세포독소(cytotoxins)이다. 세포독성제는 빠른 성장을 보이는 세포들에 해를 입히거나, 사멸시킴으로써 작용하게 된다.
- [0007] 이상적인 세포독성제는 암 및 종양 세포들에 특이성을 가지고 있는 반면, 정상 세포에는 영향을 미치지 않아야 한다. 그러나 이러한 이상적인 세포독성제는 현재까지 발견되지 않았으며, 대신 특별히 빠르게 분화하는 세포들 (종양세포 및 정상 세포 모두)을 타겟으로 하는 약제가 사용되고 있을 뿐이다.
- [0008] 따라서, 정상 세포들에게는 단지 가벼운 효과를 미치면서, 암세포에게는 세포독성이 있는 물질들이 바람직하고, 이에, 최근의 많은 연구들이 종양세포들(tumor cells)의 증식을 특히 억제할 수 있는 대안적인 항암물질을 개발하는데 초점이 맞춰져 있다.
- [0010] 한편, 히스톤 탈아세틸화 효소(Histone deacetylase)는 리신 잔기의  $\epsilon$ -아미드 결합의 가수분해를 촉진시킴으로써 히스톤 및 비히스톤 단백질의 아세틸화와 탈아세틸화의 균형을 조절하는 효소로서 유전자의 발현 및 분화, 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 수행한다. 다양한 암세포에서 HDAC의 과발현은 중요 성장 억제 유전자의 억제를 야기하여, 암세포 증식을 촉진시키는 메카니즘을 갖는다. 따라서 HDAC은 항암제 개발의 중요한 약물타겟으로서, 저해제 개발이 활발히 이루어지고 있다. 특히, 교모세포종 치료를 위한 용도로서도 HDAC를 타겟한 저해제 개발이 활발하게 이루어지고 있고, 그 가능성과 유용함을 제시하는 문헌 역시 다수 보고되고 있다(비특허문헌 1).
- [0011] 그러나, 아직까지 교모세포종 치료를 위한 효과적인 약물 개발은 이루어지지 못하고 있으며, 현재 20개의 유망 HDAC 저해제가 다양한 암종에 대한 임상 또는 전임상 단계에 있으나, 대부분의 HDAC 저해제에서 피로, 메스꺼움, 구토, 심장 독성을 포함하는 많은 부작용을 야기하는 것으로 확인되고 있어, 여전히 개발과 연구와 요구되는 상황이다.
- [0013] 이에, 본 발명의 발명자들은 교모세포종 치료제 제공을 목적으로 개선된 약효와 선택성을 갖는 신규한 HDAC 저해제를 개발하였으며, 본 발명에 따른 신규한 HDAC 저해제가, 목적하는 수준의 약효를 나타내며, 이로부터 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 사용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

- [0015] (비특허문헌 0001) Oncoimmunology. 2013 Aug 1; 2(8): e25219.

## 발명의 내용

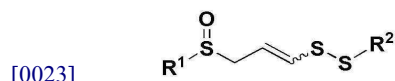
### 해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 교모세포종의 예방 또는 치료용 신규 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 다른 목적은 교모세포종의 예방 또는 개선용 신규 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0020] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



[0024] 상기 화학식 1에서,

[0025] R<sup>1</sup>은 알릴, 비치환 또는 치환된 벤질, 또는 비치환 또는 치환된 페닐이되,

[0026] 여기서, 상기 치환된 페닐 및 치환된 벤질은 독립적으로 히드록시, 아민, 나이트로, 시아노, 할로젠, 알릴, 비치환 또는 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 및 비치환 또는 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기가 치환될 수 있고,

[0027] 여기서, 상기 치환된 알킬 및 치환된 알콕시는 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0029] R<sup>2</sup>는 비치환 또는 치환된 C<sub>2-6</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알케닐, 비치환 또는 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 비치환 또는 치환된 C<sub>1-5</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, 또는 비치환 또는 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬 C<sub>6-10</sub> 아릴이되,

[0030] 여기서, 상기 치환된 알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시 및 치환된 알킬아릴은 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로, 시아노, 비치환 또는 치환된 C<sub>1-3</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 및 비치환 또는 치환된 C<sub>1-3</sub>의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0032] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

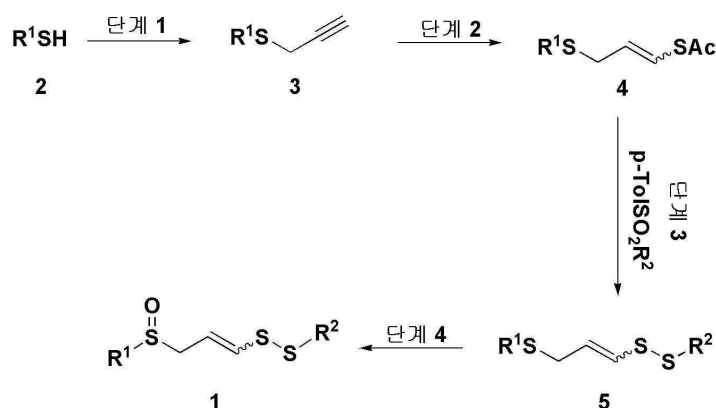
[0033] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0034] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0035] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 p-TolSO<sub>2</sub>SR<sup>2</sup>(para-toluenesulfonyl-SR<sup>2</sup>)를 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및

[0036] 상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0037] [반응식 1]



[0038] 상기 반응식 1에서,

[0039] 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0042] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0044] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

[0046] 본 발명에 따른 유효성분 화합물은 히스톤 디아세틸화(HDAC) 효소를 나노몰 또는 마이크로몰 단위의 농도로 우수하게 저해할 수 있고, 교모세포종의 증식 억제 및 세포 사멸 효과가 있는 것으로 확인된 바, 이를 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 제공될 수 있는 유용한 효과가 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 교모세포종 TS 세포(TS 13-64)를 대상으로 본 발명 실시예 화합물을 각각 1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 및 50  $\mu$ M, 의 농도로 처리하여 나타나는 세포 생존율 변화를 그래프로 도시한 것이다.

도 2는 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 5 $\mu$ M로 72시간 처리한 후, 교모세포종의 증식 활성을 그래프로 도시한 것이다.

도 3은 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 5 $\mu$ M로 72시간 처리한 후, 교모세포종의 ATP 생산 변화를 그래프로 도시한 것이다.

도 4는 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 5 $\mu$ M로 72시간 처리한 후, 단일세포의 종양구를 3주 배양한 후, 관찰한 사진을 도시한 것이다.

도 5는 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 5 $\mu$ M로 72시간 처리한 후, 단일세포의 종양구를 3주 배양한 후, 종양구의 반경과 종양구 형성 웰의 비율을 산출하여 그래프로 도시한 것이다.

도 6은 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 처리한 후, 웨스턴블랏으로 줄기세포능(Stemness) 관련 유전자의 발현을 관찰하여 나타낸 것이다.

도 7은 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 5 $\mu$ M로 72시간 처리한 후, 3D 침윤 분석법을 사용하여 종양구의 침윤 능력을 관찰한 사진을 도시한 것이다(인셋 사진은 세포 이식 직후 촬영한 사진이다).

도 8은 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051 처리에 따른, 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88) 종양구의 침윤 범위를 측정하여 그래프로 도시한 것이다.

도 9는 교모세포종 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 대상으로 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물, SAHA, PCI34051를 처리한 후, 웨스턴블랏으로 침윤 관련 유전자의 발현을 관찰하여 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0050] 이하 설명은 발명의 이해를 돕기 위해서 제시하는 것이며, 본 발명이 이하 설명의 내용으로 제한되지 않는다.

[0052] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0053] [화학식 1]

$$\text{R}^1-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{S}-\text{R}^2$$

[0054]

[0055] 상기 화학식 1에서,

[0056]  $\text{R}^1$ 은 알릴, 비치환 또는 치환된 벤질, 또는 비치환 또는 치환된 페닐이되,

[0057] 여기서, 상기 치환된 페닐 및 치환된 벤질은 독립적으로 히드록시, 아민, 나이트로, 시아노, 할로젠, 알릴, 비치환 또는 치환된  $\text{C}_{1-5}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 및 비치환 또는 치환된  $\text{C}_{1-5}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기가 치환될 수 있고,

[0058] 여기서, 상기 치환된 알킬 및 치환된 알콕시는 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0060]  $R^2$ 는 비치환 또는 치환된  $C_{2-6}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알케닐, 비치환 또는 치환된  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 비치환 또는 치환된  $C_{1-5}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, 또는 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$  알킬  $C_{6-10}$  아릴이되,

[0061] 여기서, 상기 치환된 알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시 및 치환된 알킬아릴은 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로, 시아노, 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 및 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0063] 바람직하게,

[0064] 상기  $R^1$ 은 알릴, 비치환 또는 치환된 벤질, 또는 비치환 또는 치환된 페닐이되,

[0065] 여기서, 상기 치환된 페닐 및 치환된 벤질은 독립적으로 히드록시, 할로젠, 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 및 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기가 치환될 수 있고,

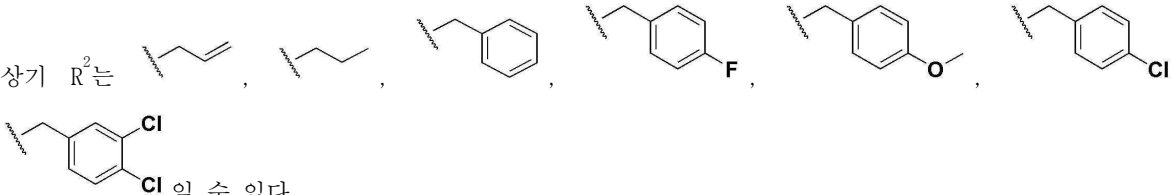
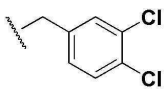
[0066] 여기서, 상기 치환된 알킬 및 치환된 알콕시는 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0068] 바람직하게,

[0069] 상기  $R^2$ 는 알릴, 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 또는 비치환 또는 치환된 벤질이되,

[0070] 여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 벤질은 독립적으로 히드록시기, 할로젠, 아민, 나이트로, 시아노, 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬 및 비치환 또는 치환된  $C_{1-3}$ 의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0072] 보다 바람직하게,

[0073] 상기  $R^2$ 는  또는  일 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0076] (1) (E)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파;

[0077] (2) (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파;

[0078] (3) (E)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-벤질디설파;

[0079] (4) (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-벤질디설파;

[0080] (5) (E)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플로로벤질)디설파;

[0081] (6) (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플로로벤질)디설파;

[0082] (7) (E)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설파;

[0083] (8) (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설파;

[0084] (9) (E)-1-알릴-2-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)디설파;

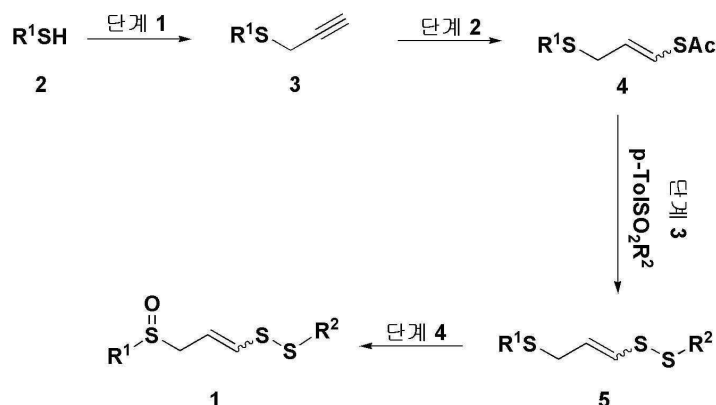
[0085] (10) (Z)-1-알릴-2-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)디설파;

[0086] (11) (E)-1-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파;

- [0087] (12) (Z)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0088] (13) (E)-1-벤질-2-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0089] (14) (Z)-1-벤질-2-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)디설판
- [0090] (15) (E)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플루오로벤질)디설판
- [0091] (16) (Z)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플루오로벤질)디설판;
- [0092] (17) (E)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설판;
- [0093] (18) (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설판;
- [0094] (19) (E)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0095] (20) (Z)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0096] (21) (E)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0097] (22) (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0098] (23) (E)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0099] (24) (Z)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0100] (25) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0101] (26) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0102] (27) (E)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0103] (28) (Z)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0104] (29) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0105] (30) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0106] (31) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0107] (32) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0108] (33) (E)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0109] (34) (Z)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0110] (35) (E)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0111] (36) (Z)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0112] (37) (E)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0113] (38) (Z)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0114] (39) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0115] (40) (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0116] (41) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0117] (42) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0118] (43) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0119] (44) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0120] (45) (E)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0121] (46) (Z)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0122] (47) (E)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;

- [0123] (48) (Z)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판;
- [0124] (49) (E)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0125] (50) (Z)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0126] (51) (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0127] (52) (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0128] (53) (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0129] (54) (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판;
- [0130] (55) (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판; 및
- [0131] (56) (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판.
- [0133] 본 발명의 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, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 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,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 등을 포함한다.
- [0134] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0135] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 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 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0137] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 입체 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [0139] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [0140] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);
- [0141] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);
- [0142] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과  $p\text{-TolSO}_2\text{SR}^2$  ( $p\text{-toluenesulfonyl-SR}^2$ )를 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및
- [0143] 상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0144] [반응식 1]



[0145]

[0146] 상기 반응식 1에서,

[0147] 상기  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0149] 이하, 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[0151] 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0152] 이때, 상기 단계 1은 프로파질화(propargylation) 반응으로 이해될 수 있다. 이에 제한되지 않으나, 싸이올 R<sup>1</sup>SH 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(R<sup>1</sup>SC(¼NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>)b Br)으로부터 프로파질 할로라이드를 첨가하여 반응을 진행하되, 상기 반응에 있어, 반응 온도는 10-40℃, 바람직하게 20-30℃, 실온에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 반응 시간은 0.5-20시간, 바람직하게 1-10시간 동안 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 반응 온도 및 반응 시간과 같은 조건은 수행하는 목적에 따라 변동될 수 있고, 본 발명은 본 발명의 목적을 수행하거나, 상기 목적에 따라 변경 가능한 범위를 포함한다.

[0154] 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0155] 이때, 상기 단계 2는 라디칼 첨가 반응으로 이해될 수 있고, 이에 제한되지 않으나, 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 라디칼 개시제 및 싸이오아세트산을 첨가하여 입체 이성질체 혼합물의 형태로 또는 각각의 이성질체로 비닐 싸이오아세테이트를 제조하는 단계이다. 상기 반응에 있어, 반응 온도는 60-100℃, 바람직하게 70-90℃에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 반응 시간은 반응이 완전히 진행되어 반응물이 최대한 전환될 수 있는 시간이라면 본 발명에 포함되고, 특별히 제한되지 않는다. 또한, 상기 반응 온도 및 반응 시간과 같은 조건은 수행하는 목적에 따라 변동될 수 있고, 본 발명은 본 발명의 목적을 수행하거나, 상기 목적에 따라 변경 가능한 범위를 포함한다.

[0157] 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과 p-TolSO<sub>2</sub>SR<sup>2</sup>(para-toluenesulfonyl-SR<sup>2</sup>)를 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

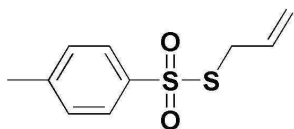
[0158] 이때, 상기 단계 3은 비닐 디설파이드로의 설폰화 반응으로 이해될 수 있고, 이에 제한되지 않으나, 상기 단계 2에서 제조한 화합물을 S-알릴 p-톨루엔설포닐싸이오에이트 또는 이와 상등한 화합물을 첨가하여 비닐 디설파이드인 목적 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응에 있어, 반응 온도는 -20 내지 10℃, 바람직하게 -10 내지 0℃에서 수행될 수 있으나 이는 반응 진행에 있어서 온도이고, 각각의 화합물을 첨가함에 있어 액화 질소, 액화 질소/아세톤나이트릴 또는 액화 질소/아세톤을 사용하여 -30 내지 -90℃의 온도로 냉각하여 첨가하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않고, 반응 시간은 반응이 완전히 진행되어 반응물이 최대한 전환될 수 있는 시간이면 본 발명에 포함되고, 바람직하게 0.5-10 시간, 보다 바람직하게 1-5 시간 동안 수행될 수 있으나, 특별히 제한되지 않는다. 또한, 상기 반응 온도 및 반응 시간과 같은 조건은 수행하는 목적에 따라 변동될 수 있고, 본

발명은 본 발명의 목적을 수행하거나, 상기 목적에 따라 변경 가능한 범위를 포함한다.

- [0160] 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0161] 이때, 상기 단계 4는 산화 반응으로 이해될 수 있다. 이에 제한되지 않으나, 상기 단계 3에서 제조한 화합물을 m-CPBA 또는 이와 상등한 화합물을 첨가하여 최종 목적 화합물을 E/Z 혼합물 또는 단일의 입체 이성질체로 수득하는 단계이다. 상기 반응에 있어, 반응 온도는 0 내지 30℃, 바람직하게 10 내지 20℃에서 수행될 수 있고, 바람직하게, 각각의 화합물을 첨가함에 있어 액화 질소, 액화 질소/아세톤나이트릴 또는 액화 질소/아세톤을 사용하여 -30 내지 -90℃의 온도로 냉각하여 첨가한 뒤, 수시간에 걸쳐 실온으로 만들어 주면서 진행될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 반응 시간은 반응이 완전히 진행되어 반응물이 최대한 전환될 수 있는 시간이라면 본 발명에 포함되고, 특별히 제한되지 않는다. 또한, 상기 반응 온도 및 반응 시간과 같은 조건은 수행하는 목적에 따라 변동될 수 있고, 본 발명은 본 발명의 목적을 수행하거나, 상기 목적에 따라 변경 가능한 범위를 포함한다.
- [0163] 전술된 본 발명의 제조방법은 가장 바람직한 형태로 하기 본 발명의 제조예 및 실시예와 같이 수행될 수 있으나, 이는 본 발명의 구체적인 설명을 위한 예시일 뿐, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0165] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0166] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 HDAC(Histone deacetylase)를 억제하여 교모세포종을 예방 또는 치료하는 것으로, 히스톤 디아세틸화 효소의 작용 기전을 저해함으로써, 교모세포종의 증식을 억제할 수 있는 효과를 나타낸다.
- [0167] 구체적으로, 히스톤 탈아세틸화 효소(Histone deacetylase)는 리신 잔기의  $\epsilon$ -아미드 결합의 가수분해를 촉진시킴으로써 히스톤 및 비히스톤 단백질의 아세틸화와 탈아세틸화의 균형을 조절하는 효소로서 유전자의 발현 및 분화, 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 수행하는데, 교모세포종 세포에서 HDAC의 과발현은 중요 성장 억제 유전자의 억제를 야기하여, 교모세포종 세포 증식을 촉진시킨다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기와 같은 작용기전을 억제할 수 있어, 교모세포종 세포 증식을 억제할 수 있는 특징이 있다.
- [0168] 단, 상기 약리기전에 의한 효과는 일 설명일 뿐, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니고, 본 발명 하기 실험예와 같이, 교모세포종의 세포주에 대하여 우수한 증식 억제 활성과 세포 사멸 효과가 확인되는 바, 이를 근거하여 본 발명 화학식 1로 표시되는 화합물이 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로 제공될 수 있음을 알 수 있다.
- [0170] 한편, 상기 교모세포종은 본 발명이 하기 실험예를 통하여 입증되는 효과를 근거하는 것으로, 이와 유사한 중앙 질환, 예를 들어 교모세포종의 아종, 돌연변이 종 등에 대하여 유효할 수 있음은 통상의 기술자라면 용이하게 이해할 수 있을 것이다.
- [0172] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 교모세포종의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0174] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 교모세포종의 증식 억제 활성을 평가하기 위해 다음과 같이 실험하였다.
- [0175] 교모세포종 세포주를 대상으로 본 발명 유효성분 화합물의 증식 억제 활성을 평가하였는데, 그 결과, 교모세포종에서 우수한 증식 억제 활성을 확인하였고, 특히, 상기 본 발명의 대표 화학식 1의 R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된, 벤질 또는 페닐인 화합물에서, 보다 우수한 교모세포종 증식 억제 활성이 나타남을 확인하였다(하기 실험예 참조).
- [0176] 이에, 본 발명자들은, 상기 본 발명의 대표 화학식 1의 R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 벤질 또는 페닐인 화합물로부터 유도체를 추가적으로 합성하여, 동일한 교모세포종 증식 억제 활성 실험을 수행하였고, 그 결과, R<sup>1</sup>이 페닐인 경우보다, 페닐의 3번 또는 4번 위치에 치환기를 도입한 경우에서, 보다 우수한 교모세포종 증식 억제 활성을 경향적으로 확인하였다(하기 실험예 참조).
- [0177] 단, 상기 결과는 일 설명일 뿐, 개별 화합물의 측면에서, 또 다르게 설명될 수 있고, 본 발명은 이를 포함한다.

- [0179] 한편, 본 발명자들은 페닐 기반의 유도체의 HDAC 효소 저해활성을 확인하기 위해, HDAC 1, 6, 및 8을 대상으로 저해활성(IC50)을 평가하였다.
- [0180] 이때, 대조군으로 종래에 알려진 HDAC 표적 항암제 SAHA(Vorinostat)를 사용하여 저해활성을 백분율로 비교하였고, 그 결과, 본 발명에 따른 페닐 기반의 유도체는 아조엔 및 SAHA보다 우수한 HDAC 저해 활성이 나타남을 확인할 수 있었고, 이로부터 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품 조성물의 유효성분으로 유효한 화합물임을 알 수 있었다(하기 실험에 참조).
- [0182] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 유효성분 화합물은 HDAC 억제 활성을 갖는 저해 화합물이며, 이로부터 특히 교모세포종의 치료에 우수할 수 있는 후보군임을 알 수 있었고, 나아가, 교모세포종 세포주 실험에서의 증식 억제 활성 실험으로부터, 본 발명 유효성분 화합물은 실질적인 교모세포종의 예방 또는 치료용 약물, 또는 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물의 유효성분으로서 제공될 수 있다.
- [0184] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료학적으로 유효한 양으로 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 교모세포종의 치료 방법을 제공한다.
- [0186] 이때, 상기 교모세포종은 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 교모세포종, 이의 아종, 및 이의 돌연변이종을 모두 포함하는 질환을 말하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0187] 상기 치료학적 유효량은 투여 방법에 따라, 체내로 투여시 대상(subject)의 증상 또는 상태를 치료, 예방 또는 개선시킬 수 있을 정도의 양을 말한다. 또한 상기 양은 투여하는 대상의 체중, 나이, 성별, 상태, 가족력에 따라 상이할 수 있고, 본 발명에서 상기 치료 방법은 이처럼 대상별로 상이한 조건에 따라 다른 양의 투여량을 정할 수 있다.
- [0189] 상기 "유효한 양"은 교모세포종을 예방, 개선, 또는 치료하는데 유효한 양일 수 있다. 다른 구체예에서, 화합물의 "유효한 양"은 교모세포종의 증식 활성을 억제 또는 교모세포종의 세포를 사멸시킬 수 있는 양이다.
- [0191] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 질환을 치료하는데 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상(subject)의 종, 연령, 및 일반적인 병태, 감염의 중증도, 특정한 제제, 그것의 투여 방식, 등에 따라 대상별로 변할 것이다. 본 발명의 화합물은 복용량의 투여 용이성 및 균일성에 대해 투약량 단위 형태로 빈번하게 제형화된다. 표현 "투약량 단위 형태"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 치료될 대상에 적절한 제제의 물리적으로 별개의 단위를 의미한다. 또한, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량이 건전한 의료 판단의 범위 내에 주치의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상 또는 유기체에 대한 특정 유효한 투여 수준은 하기를 포함하는 다양한 인자에 의존된다: 치료될 질환 및 질환의 중증도; 이용된 특정 화합물의 활성; 특정 조성물 이용된; 연령, 체중, 일반적인 건강, 대상의 성별 및 다이어트; 투여 시간, 투여 경로, 및 이용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료의 지속시간; 이용된 특정 화합물 단독 또는 공동투여된 약물, 및 의료 기술에서 잘 알려진 이 외의 요인.
- [0193] 한편, 상기 용어 "대상(subject)"은, 동물, 예를 들면 포유동물, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 마우스 등, 바람직하게는 인간을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0195] 이하, 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명하였다.
- [0196] 단, 하기 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 제조예, 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0198] <제법> para-톨루엔싸이오설폰닐-R<sup>2</sup>의 제조
- [0199] 칼륨 p-톨루엔싸이오설폰네이트(1,3 당량)가 녹아있는 DMF(1 M)의 용액에 R<sup>2</sup>X (X = ¼Cl or Br; 1.0 당량)을 용매 없이 또는 DMF에 녹여 주사기로 천천히 첨가하였다. 이어서, 실온에서 3시간 동안 교반하거나, 또는 TLC로 R<sup>2</sup>C의 전환을 확인하면서 가열하였고, 이후 포화 수용액 NaHCO<sub>3</sub>로 반응을 퀀칭하였다. 이로부터 얻어진 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 얻어진 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔여물을 헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

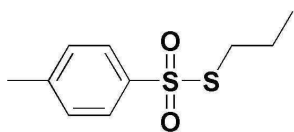
[0201] <제조예 1> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-2-프로펜-1-일 에스테르



[0202]

[0203] 수득 형태: 옅은 황색의 오일(90.7%);  $R_f=0.34$  (n-hexane/Ethyl acetate 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.57-5.67 (1H, m), 5.09-5.14 (1H, m), 4.99-5.03 (2H, m), 3.57-3.59 (2H, m), 2.36 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.4, 141.4, 130.1, 129.3, 126.5, 119.6, 38.3, 21.3.

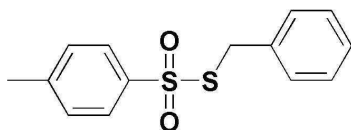
[0205] <제조예 2> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-프로필 에스테르



[0206]

[0207] 수득 형태: 옅은 황색의 오일(80.5%);  $R_f=0.29$  (n-hexane/Ethyl acetate 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.45 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 142.0, 129.8, 126.9, 37.9, 22.1, 21.6, 13.1.

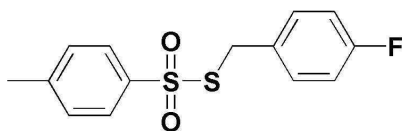
[0209] <제조예 3> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-벤질 에스테르



[0210]

[0211] 수득 형태: 백색의 고체(96.4%);  $R_f=0.36$  (n-hexane/Ethyl acetate 10:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 4.24 (2H, s), 2.42 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.6, 141.9, 133.7, 129.7, 129.1, 128.8, 127.9, 126.9, 40.3, 21.6.

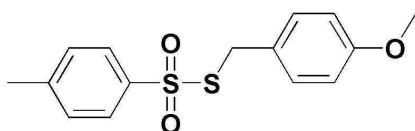
[0213] <제조예 4> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-(4-플루오로-벤질) 에스테르



[0214]

[0215] 수득 형태: 백색의 고체(89.5%);  $R_f=0.31$  (n-hexane/Ethyl acetate 8:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (2H, dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz), 7.27 (2H, dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 4.22 (2H, s), 2.43 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.8, 141.9, 130.8, 130.7, 129.7, 126.9, 115.8, 115.5, 39.5, 21.6.

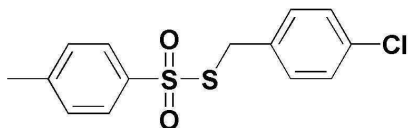
[0217] <제조예 5> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-(4-메톡시-벤질) 에스테르



[0218]

[0219] 수득 형태: 백색의 고체(63.0%);  $R_f=0.24$  (n-hexane/Ethyl acetate 8:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (2H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.27 (2H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 4.22 (2H, s), 2.43 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.4, 129.7, 126.9, 114.2, 55.3, 39.9, 21.6.

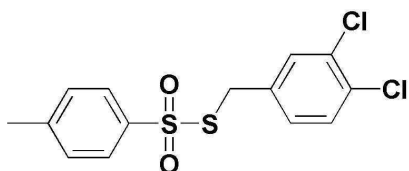
[0221] <제조예 6> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-(4-클로로-벤질) 에스테르



[0222]

[0223] 수득 형태: 옅은 황색의 오일(68.7%);  $R_f=0.24$  (n-hexane/Ethyl acetate 8:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 2, 6.4$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.21 (2H, s), 2.43 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.9, 142.1, 133.9, 132.6, 130.5, 129.8, 128.9, 127.0, 39.7, 21.7.

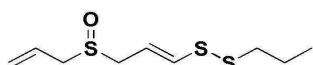
[0225] <제조예 7> 톨루엔-4-싸이오설폰산, S-(3,4-디클로로-벤질) 에스테르



[0226]

[0227] 수득 형태: 옅은 황색의 오일(78.9%);  $R_f=0.46$  (n-hexane/Ethyl acetate 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (2H, dd,  $J = 2, 6.8$  Hz), 7.21~7.26 (3H, m), 7.14 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7.00(1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 4.19 (2H, s), 2.42 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.0, 141.9, 134.3, 132.5, 131.9, 130.8, 130.4, 129.6, 128.3, 126.9, 39.0, 21.6.

[0229] <실시예 1> (E)-1-(3-(알릴설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0230]

[0231] 단계 1: 프로파질화(propargylation) 반응

[0232] 프로-2-펜-1-싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(프로-2-펜-1-SC( $\frac{1}{4}\text{NH}_2$ ) $\text{NH}_2$ ·Br, )을 0℃ 탈기된 메탄올(0.5 M)에 첨가하고, 고체의 KOH(에텐싸이올에 대해 1.2 당량 또는 상기 염에 대해 2.5당량)를 첨가하였다. 5분 후, 프로파질 브로마이드(1.5 당량, 톨루엔에 80%)를 첨가하고, 이로부터 얻어진 혼합물을 실온에서 파듯하게 두었다. 수 시간이 지난 후, TLC로 프로파질화 반응이 완료되었음을 확인하고, 감압하에 메탄올을 제거하고, 잔여물을 물과 에틸아세테이트 또는 디클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 이어서 건조시키고 감압하에 용매를 제거하고, 잔여물을 톨루엔/헥산 혼합물로 실리카겔 크로마토그래피 정제하여 프로파질화 황화물인 목적 화합물을 수득하였다.

[0234] 단계 2: 라디칼 첨가 반응

[0235] 상기 단계 1에서 제조한 화합물에 탈기된 톨루엔(0.5 M) 및 AIBN 또는 이와 상등한 라디칼 개시제(5 mol%)를 첨가하였다. 이로부터 얻어진 혼합물을 85℃로 가열하고, 톨루엔(1M)에 녹아있는 싸이오아세트산(1.1 당량)을 1시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 이후, TLC로 확인하면서 반응이 최대한 진행되도록 교반하였다. 몇몇의 경우, 추가적으로 싸이오아세트산을 첨가하여 반응이 완전히 진행되도록 하였고, 이때 부가 생성물이 생성되지 않도록 주의하였다. 반응이 종결된 후, 용매를 제거하고 잔여물을 톨루엔 또는 에틸아세테이트/석유 에테르 혼합물을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제하여 비닐 싸이오아세테이트인 목적 화합물 Z:E 이성질체 = 중량비 2:1의 혼합물로 수득하였다.

[0237] 단계 3: 비닐 디설파이드로의 설폰화 반응

[0238] 상기 단계 2에서 제조한 화합물을 메탄올(1 M)에 녹이고, 아세톤나이트릴/액화 질소의 냉각조를 사용하여 -40℃로 냉각시켰다. 메탄올에 녹인 KOH(1.05 당량, 1 M)을 주사기로 천천히 첨가하고, 상기로부터 얻어진 혼합물을 20분 동안 교반한 뒤, 아세톤/액화 질소의 냉각조를 사용하여 -78℃로 냉각시켰다. 상기 제조예 2에서 제조한 화합물이 녹아있는 메탄올(1.1 당량, 1M)을 상기 용액에 주사기로 첨가하고, 0℃로 만들어준 뒤, 2시간 동안 교반하였고, NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 반응을 퀀칭하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로(3회) 유기 생성물을 추출하고, 건조시킨 뒤, 용매를 제거하고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 비닐 디설파이드인 목적 화합물을 제조하였다.

[0240] 단계 4: 산화 반응

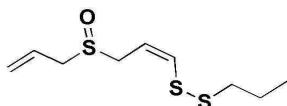
[0241] 상기 단계 3에서 제조한 화합물을 디클로로메탄(0.2M)에 녹이고, 질소기체 하에 -78℃로 냉각시킨 뒤, m-CPBA(1.1 당량)를 일부분에 첨가하였다. TLC(40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 반응물이 소진되었음이 확인될 때까지, 반응을 수시간에 걸쳐 실온으로 만들어 주어 진행시켰다. 포화 수용액 NaHCO<sub>3</sub>로 반응을 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄(3회)으로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 감압하에 건조시키고 농축하여 잔여물을 수득하였다. 이것을 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합물을 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 목적 화합물을 E/Z 혼합물로 수득하였다. 일부의 경우, 입체 이성질체는 저 유속을 사용하여 중력 크로마토그래피로 분리될 수 있었고, 수율은 60 내지 90%로 다양하였으며, 최적의 전환을 위한 반응 온도는 기질별로 상이하였다.

[0242] 2:1 cis:trans (11.7%, 분리 가능)

[0243] 수득 형태: 무색의 오일

[0244] R<sub>f</sub> = 0.36 (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (E) IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3082, 2961, 1635, 1610, 1034, 934, 795; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.53 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.95~6.01 (2H, m), 5.42~5.48 (2H, m), 3.69~3.71 (1H, m), 3.59~3.61 (2H, m), 3.48~3.50 (1H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.69~1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 134.6, 125.9, 122.9, 116.0, 53.9, 52.4, 39.6, 21.9, 11.8.

[0246] <실시예 2> (Z)-1-(3-(알릴설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파판의 제조



[0247]

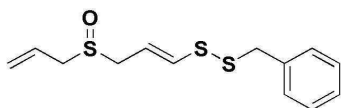
[0248] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0249] 2:1 cis:trans (11.7%, 분리 가능)

[0250] 수득 형태: 무색의 오일

[0251] R<sub>f</sub> = 0.36 (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (Z) IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3082, 2961, 2925, 1634, 1612, 1030, 934, 797; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.67 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.89~5.99 (1H, m), 5.76~5.83 (1H, m), 5.44~5.48 (2H, m), 3.63~3.75 (3H, m), 3.49~3.53 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.70~1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 138.9, 125.8, 123.0, 117.7, 63.2, 54.2, 40.5, 21.8, 11.8.

[0253] <실시예 3> (E)-1-(3-(알릴설피닐)프로페-1-엔일)-2-벤질디설파판의 제조



[0254]

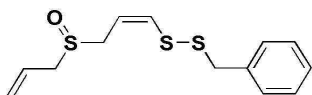
[0255] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 제조예 2 화합물을 대신하여 제조예 3 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0256] 2:1 cis:trans (34.0%, 분리 가능)

[0257] 수득 형태: 황색의 오일

[0258]  $R_f = 0.36$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3027, 2962, 2923, 1634, 1602, 1494, 1454, 1030, 935, 796;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.16~7.26 (5H, m), 6.21 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.71~5.85 (2H, m), 5.30~5.37 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.44~3.53 (2H, m), 3.29~3.39 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  134.1, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 122.9, 116.4, 53.8, 52.3, 41.8.

[0260] <실시예 4> (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-벤질디설판의 제조



[0261]

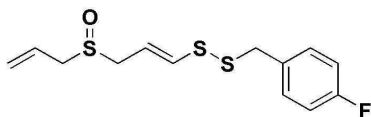
[0262] 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0263] 2:1 cis:trans (34.0%, 분리 가능)

[0264] 수득 형태: 황색의 오일

[0265]  $R_f = 0.36$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 33028, 2962, 2924, 2360, 2341, 1634, 1600, 1030, 795;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.16~7.22 (5H, m), 6.21 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.77~5.88 (1H, m), 5.49~5.56 (1H, m), 5.32~5.39 (2H, m), 3.88 (2H, s), 3.46~3.58 (3H, m), 3.33~3.38 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  139.4, 130.3, 129.2, 128.2, 126.9, 124.1, 118.7, 55.2, 50.1, 43.6.

[0267] <실시예 5> (E)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플로로벤질)디설판의 제조



[0268]

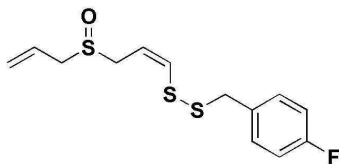
[0269] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 제조예 2 화합물을 대신하여 제조예 4 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0270] 5:3 cis:trans (17.7%, 분리 가능)

[0271] 수득 형태: 황색의 오일

[0272]  $R_f = 0.33$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2920, 1689, 1599, 1508, 1037, 936, 800;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33~7.37 (2H, m), 7.02~7.07 (2H, m), 6.33 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 5.84~5.89 (2H, m), 5.41~5.48 (2H, m), 3.96 (2H, s), 3.55~3.64 (2H, m), 3.41~3.49 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  137.3, 130.8, 124.8, 123.1, 118.8, 114.7, 114.1, 105.1, 54.8, 49.6, 41.7.

[0274] <실시예 6> (Z)-1-(3-(알릴설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플로로벤질)디설판의 제조



[0275]

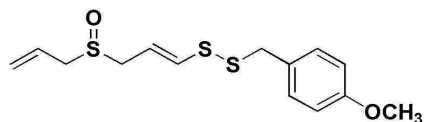
[0276] 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0277] 5:3 cis:trans (17.7%, 분리 가능)

[0278] 수득 형태: 황색의 오일

[0279]  $R_f = 0.33$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2923, 2854, 1731, 1689, 1599, 1508, 1042, 931, 837;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.32~7.36 (2H, m), 7.02~7.07 (2H, m), 6.33 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.89~5.94 (1H, m), 5.63~5.69 (1H, m), 5.43~5.48 (2H, m), 3.98 (2H, s), 3.58~3.69 (3H, m), 3.44~3.49 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  138.3, 131.0, 125.8, 123.0, 117.8, 114.9, 114.7, 105.0, 54.2, 49.1, 41.5.

[0281] <실시예 7> (E)-1-(3-(알릴설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설판의 제조



[0282]

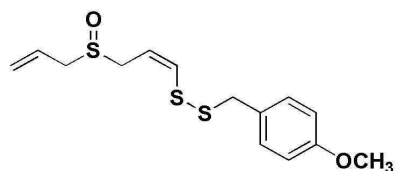
[0283] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한 제조예 2 화합물을 대신하여 제조예 5 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0284] 2:1 cis:trans (25.9%, 분리 가능)

[0285] 수득 형태: 황색의 오일

[0286]  $R_f = 0.36$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3002, 2958, 2930, 1608, 1583, 1510, 1032, 933, 833;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.25 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.79~5.95 (2H, m), 5.41~5.48 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.58~3.60 (2H, m), 3.47~3.49 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  135.7, 131.8, 127.2, 124.4, 117.6, 114.9, 55.7, 55.2, 53.8, 42.8.

[0288] <실시예 8> (Z)-1-(3-(알릴설피닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설판의 제조



[0289]

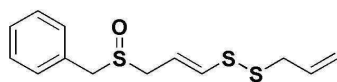
[0290] 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0291] 2:1 cis:trans (25.9%, 분리 가능)

[0292] 수득 형태: 황색의 오일

[0293]  $R_f = 0.36$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:2); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 2835 1607, 1509, 1462, 1030, 795;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.23 (2H, dd,  $J = 2, 8.4$  Hz), 6.87 (2H, dd,  $J = 2, 8.4$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.90~5.96 (1H, m), 5.61~5.67 (1H, m), 5.43~5.48 (2H, m), 3.94 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.59~3.67 (3H, m), 3.46~3.49 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  160.7, 140.0, 131.8, 130.1, 127.2, 124.8, 118.8, 114.9, 55.7, 55.5, 50.5, 43.5.

[0295] <실시예 9> (E)-1-알릴-2-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0296]

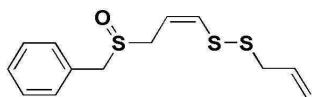
[0297] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한 프로-2-펜-1-싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(프로-2-펜-1-SC( $\frac{1}{4}\text{NH}_2$ ) $\text{NH}_2$  b Br, )을 대신하여 벤질-싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(벤질-SC( $\frac{1}{4}\text{NH}_2$ ) $\text{NH}_2$  b Br, )을 사용하고, 단계 3에서 제조예 2 화합물을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0298] 2:1 cis:trans (64.4%, 분리 가능)

[0299] 수득 형태: 황색의 오일

[0300]  $R_f = 0.22$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26~7.41 (5H, m), 6.36 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.79~5.99 (2H, m), 5.16~5.22 (2H, m), 3.98 (2H, s), 3.44~3.49 (2H, m), 3.29~3.37 (2H, m).

[0302] <실시예 10> (Z)-1-알릴-2-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0303]

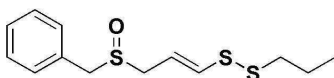
[0304] 상기 실시예 9와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0305] 2:1 cis:trans (64.4%, 분리 가능)

[0306] 수득 형태: 황색의 오일

[0307]  $R_f = 0.22$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31~7.42 (5H, m), 6.59 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.76~5.87 (2H, m), 5.15~5.20 (2H, m), 3.98 (2H, s), 3.53~3.58 (2H, m), 3.43~3.49 (2H, m).

[0309] <실시예 11> (E)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0310]

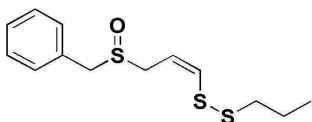
[0311] 상기 실시예 9의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 2 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0312] 1:1 cis:trans (60.7%, 분리 가능)

[0313] 수득 형태: 황색의 오일

[0314]  $R_f = 0.21$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27~7.42 (5H, m), 6.38 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.92~5.99 (1H, m), 3.98 (2H, s), 3.45~3.50 (1H, m), 3.29~3.35 (1H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.67~1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  134.9, 130.1, 129.1, 128.5, 116.3, 56.9, 52.9, 40.4, 22.5, 13.1.

[0316] <실시예 12> (Z)-1-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0317]

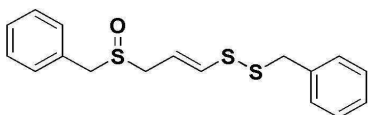
[0318] 상기 실시예 11과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0319] 1:1 cis:trans (60.7%, 분리 가능)

[0320] 수득 형태: 황색의 오일

[0321]  $R_f = 0.21$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29~7.39 (5H, m), 6.59 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.94~5.99 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.33~3.49 (1H, m), 3.28~3.35 (1H, m), 2.69 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.67~1.76 (2H, m), 1.00 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0323] <실시예 13> (E)-1-벤질-2-(3-(벤질설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0324]

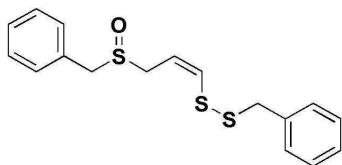
[0325] 상기 실시예 9의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 3 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0326] 2:1 cis:trans (57.9%, 분리 가능)

[0327] 수득 형태: 백색의 고체

[0328]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27~7.39 (10H, m), 6.14 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.81~5.87 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.33~3.38 (1H, m), 3.19~3.24 (1H, m).

[0330] <실시예 14> (Z)-1-벤질-2-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0331]

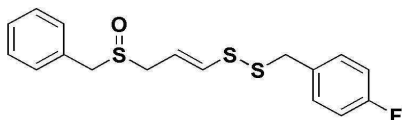
[0332] 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0333] 2:1 cis:trans (57.9%, 분리 가능)

[0334] 수득 형태: 백색의 고체

[0335]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29~7.41 (10H, m), 6.26 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.62~5.68 (1H, m), 3.94 (4H, s), 3.47~3.52 (1H, m), 3.37~3.43 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 130.1, 129.4, 129.0, 128.6, 128.4, 127.7, 117.9, 57.4, 49.6, 43.5.

[0337] <실시예 15> (E)-1-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플루오로벤질)디설판의 제조



[0338]

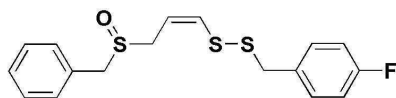
[0339] 상기 실시예 9의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 4 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0340] 2:1 cis:trans (63.4%, 분리 가능)

[0341] 수득 형태: 황색의 고체

[0342]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:1); (E)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26~7.42 (7H, m), 6.98~7.26 (2H, m), 6.15 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.81~5.89 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.34~3.39 (1H, m), 3.19~3.25 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.9, 131.1, 130.9, 129.9, 129.0, 128.4, 117.1, 115.6, 115.4, 56.9, 52.7, 41.7.

[0344] <실시예 16> (Z)-1-(3-(벤질설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-플루오로벤질)디설판의 제조



[0345]

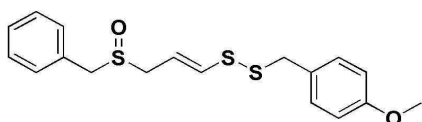
[0346] 상기 실시예 15와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0347] 2:1 cis:trans (63.4%, 분리 가능)

[0348] 수득 형태: 황색의 고체

[0349]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 1:1); (Z)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23~7.39 (7H, m), 6.97~7.02 (2H, m), 6.26 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.63~5.69 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.37~3.51 (1H, m), 3.65~3.71 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7, 130.7, 129.7, 128.7, 128.1, 117.9, 115.1, 57.2, 49.3, 42.3.

[0351] <실시예 17> (E)-1-(3-(페닐설퍼닐)프로페-1-엔일)-2-(4-메톡시벤질)디설판의 제조



[0352]

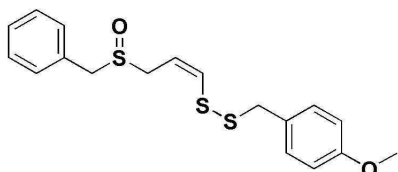
[0353] 상기 실시예 9의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 5 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0354] 1:2 cis:trans (37.9%, 분리 가능)

[0355] 수득 형태: 백색의 고체

[0356]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.33~7.39 (3H, m), 7.22~7.31 (4H, m), 6.84 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.17 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.82~5.88 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.35~3.40 (1H, m), 3.21~3.26 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.6, 134.8, 131.0, 130.5, 129.4, 128.9, 117.1, 114.4, 57.2, 55.7, 53.3, 42.6.

[0358] <실시예 18> (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2--(4-메톡시벤질)디설판의 제조



[0359]

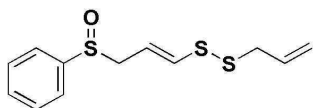
[0360] 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0361] 1:2 cis:trans (37.9%, 분리 가능)

[0362] 수득 형태: 백색의 고체

[0363]  $R_f = 0.34$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29~7.40 (5H, m), 7.20 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.63~5.69 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.47~3.53 (2H, m), 3.39~3.43 (2H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.2, 130.5, 130.1, 129.9, 128.9, 128.5, 128.4, 117.8, 113.9, 57.5, 55.3, 49.7, 43.0.

[0365] <실시예 19> (E)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0366]

[0367] 단계 1: 프로파질화(propargylation) 반응

[0368] 벤젠싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염( $Ph-SC(1/4NH_2)NH_2 \cdot Br$ , )을  $0^\circ C$  탈기된 메탄올(0.5 M)에 첨가하고, 고체의 KOH(에텐싸이올에 대해 1.2 당량 또는 상기 염에 대해 2.5당량)를 첨가하였다. 5분 후, 프로파질 브로마이드(1.5 당량, 톨루엔에 80%)를 첨가하고, 이로부터 얻어진 혼합물을 실온에서 따듯하게 두었다. 수 시간이 지난 후, TLC로 프로파질화 반응이 완료되었음을 확인하고, 감압하에 메탄올을 제거하고, 잔여물을 물과 에틸아세테이트 또는 디클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 이어서 건조시키고 감압하에 용매를 제거하고, 잔여물을 톨루엔/헥산 혼합물로 실리카겔 크로마토그래피 정제하여 프로파질화 황화물인 목적 화합물을 수득하였다.

[0370] 단계 2: 라디칼 첨가 반응

[0371] 상기 단계 1에서 제조한 화합물에 탈기된 톨루엔(0.5 M) 및 AIBN 또는 이와 상응한 라디칼 개시제(5 mol%)를 첨가하였다. 이로부터 얻어진 혼합물을  $85^\circ C$ 로 가열하고, 톨루엔(1M)에 녹아있는 싸이오아세트산(1.1 당량)을 1시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 이후, TLC로 확인하면서 반응이 최대한 진행되도록 교반하였다. 몇몇의 경우, 추가적으로 싸이오아세트산을 첨가하여 반응이 완전히 진행되도록 하였고, 이때 부가 생성물이 생성되지 않도록 주의하였다. 반응이 종결된 후, 용매를 제거하고 잔여물을 톨루엔 또는 에틸아세테이트/석유 에테르 혼합물을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제하여 비닐 싸이오아세트레이트인 목적 화합물 Z:E 이성질체 = 중량비 2:1의 혼합물로 수득하였다.

[0373] 단계 3: 비닐 디설파이드로의 설페닐화 반응

[0374] 상기 단계 2에서 제조한 화합물을 메탄올(1 M)에 녹이고, 아세톤나이트릴/액화 질소의 냉각조를 사용하여  $-40^\circ C$

로 냉각시켰다. 메탄올에 녹인 KOH(1.05 당량, 1 M)을 주사기로 천천히 첨가하고, 상기로부터 얻어진 혼합물을 20분 동안 교반한 뒤, 아세톤/액화 질소의 냉각조를 사용하여 -78℃로 냉각시켰다. 상기 제조예 1에서 제조한 화합물이 녹아있는 메탄올(1.1 당량, 1M)을 상기 용액에 주사기로 첨가하고, 0℃로 만들어준 뒤, 2시간 동안 교반하였고, NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 반응을 퀀칭하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로(3회) 유기 생성물을 추출하고, 건조시킨 뒤, 용매를 제거하고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 비닐 디설파이드인 목적 화합물을 제조하였다.

[0376] 단계 4: 산화 반응

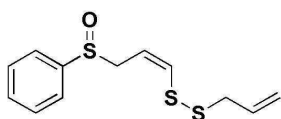
[0377] 상기 단계 3에서 제조한 화합물을 디클로로메탄(0.2M)에 녹이고, 질소기체 하에 -78℃로 냉각시킨 뒤, m-CPBA(1.1 당량)를 일부분에 첨가하였다. TLC(40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 반응물이 소진되었음이 확인될 때까지, 반응을 수시간에 걸쳐 실온으로 만들어 주어 진행시켰다. 포화 수용액 NaHCO<sub>3</sub>로 반응을 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄(3회)으로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 감압하에 건조시키고 농축하여 잔여물을 수득하였다. 이것을 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합물을 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 목적 화합물을 E/Z 혼합물로 수득하였다. 일부의 경우, 입체 이성질체는 저 유속을 사용하여 중력 크로마토그래피로 분리될 수 있었고, 수율은 60 내지 90%로 다양하였으며, 최적의 전환을 위한 반응 온도는 기질별로 상이하였다.

[0378] 1:2 cis:trans (46.5%, 분리 가능)

[0379] 수득 형태: 황색의 오일

[0380] R<sub>f</sub> = 0.27 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD + CDC<sub>13</sub>) δ 7.56~7.66 (5H, m), 6.21 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.64~5.81 (2H, m), 5.10~5.14 (1H, m), 5.10~5.14 (2H, m), 3.81~3.87 (1H, m), 3.65~3.70 (1H, m), 3.25~3.30 (2H, m).

[0382] <실시예 20> (Z)-1-알릴-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설파인의 제조



[0383]

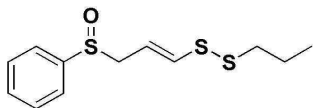
[0384] 상기 실시예 19와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0385] 1:2 cis:trans (46.5%, 분리 가능)

[0386] 수득 형태: 황색의 오일

[0387] R<sub>f</sub> = 0.27 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD + CDC<sub>13</sub>) δ 7.58~7.69 (5H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.76~5.86 (1H, m), 5.55~5.62 (1H, m), 5.13~5.20 (2H, m), 3.87~3.93 (1H, m), 3.75~3.81 (1H, m), 3.26~3.34 (2H, m).

[0389] <실시예 21> (E)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설파인의 제조



[0390]

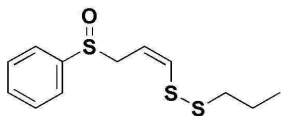
[0391] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 2 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0392] 2.5:1 cis:trans (56.6%, 분리 가능)

[0393] 수득 형태: 황색의 오일

[0394] R<sub>f</sub> = 0.27 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58~7.64 (5H, m), 6.22 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.64~5.72 (1H, m), 5.30~5.37 (2H, m), 3.81~3.87 (2H, m), 3.65~3.71 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.59~1.69 (2H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 136.1, 132.6, 130.4, 125.7, 59.3, 48.4, 40.8, 13.3.

[0396] <실시예 22> (Z)-1-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0397]

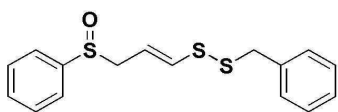
[0398] 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0399] 2.5:1 cis:trans (56.6%, 분리 가능)

[0400] 수득 형태: 황색의 오일

[0401]  $R_f = 0.27$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  7.58~7.67 (5H, m), 6.54 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.28~5.59 (1H, m), 3.86~3.91 (1H, m), 3.73~3.79 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.58~1.66 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0403] <실시예 23> (E)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0404]

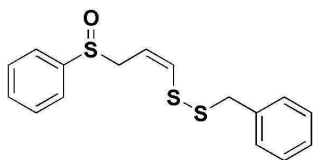
[0405] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 3 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0406] 1:1 cis:trans (51.3%, 분리 가능)

[0407] 수득 형태: 황색의 오일

[0408]  $R_f = 0.27$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  7.56~7.64 (5H, m), 7.23~7.731 (5H, m), 6.09 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 5.56~5.64 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.73~3.79 (1H, m), 3.58~3.63 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  136.1, 133.6, 131.3, 129.7, 128.9, 128.5, 127.3, 119.2, 41.4, 36.5.

[0410] <실시예 24> (Z)-1-벤질-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0411]

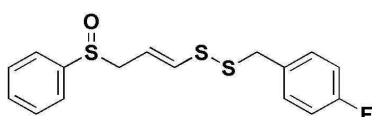
[0412] 상기 실시예 23과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0413] 1:1 cis:trans (51.3%, 분리 가능)

[0414] 수득 형태: 황색의 오일

[0415]  $R_f = 0.27$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  7.57~7.64 (5H, m), 7.20~7.731 (5H, m), 6.21 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.38~5.45 (1H, m), 3.86 (2H, s), 3.78~3.84 (1H, m), 3.67~3.72 (1H, m).

[0417] <실시예 25> (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0418]

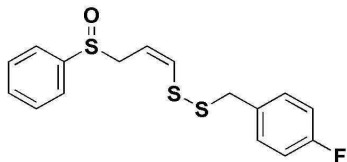
[0419] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 4 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0420] 1:2 cis:trans (48.4%, 분리 가능)

[0421] 수득 형태: 황색의 오일

[0422]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51~7.59 (5H, m), 7.20~7.23 (2H, m), 6.98~7.01 (2H, m), 5.98 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 5.58~5.66 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.56~3.62 (1H, m), 3.44~3.49 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  134.3, 131.5, 131.4, 131.3, 129.4, 124.6, 116.6, 115.9, 115.7, 59.6, 41.7.

[0424] <실시예 26> (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0425]

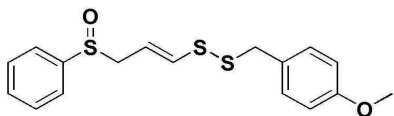
[0426] 상기 실시예 25와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0427] 1:2 cis:trans (48.4%, 분리 가능)

[0428] 수득 형태: 황색의 오일

[0429]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.57~7.65 (5H, m), 7.26~7.29 (2H, m), 7.00~7.05 (2H, m), 6.23 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.40~5.47 (1H, m), 3.87 (2H, s), 3.79~3.84 (1H, m), 3.69~3.73 (1H, m).

[0431] <실시예 27> (E)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0432]

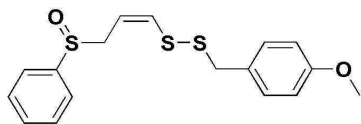
[0433] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조에 1 화합물을 대신하여 제조에 5 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0434] 1:2 cis:trans (46.6%, 분리 가능)

[0435] 수득 형태: 백색의 고체

[0436]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.59~7.64 (5H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.09 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.56~5.63 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.72~3.76 (1H, m), 3.58~3.66 (1H, m).

[0438] <실시예 28> (Z)-1-(4-메톡시벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0439]

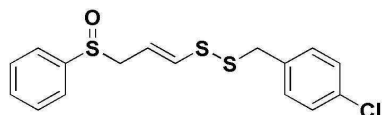
[0440] 상기 실시예 27과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0441] 1:2 cis:trans (46.6%, 분리 가능)

[0442] 수득 형태: 백색의 고체

[0443]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59~7.62 (2H, m), 7.27~7.50 (3H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.84 (2H, d, 8.8 Hz), 6.20 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.43~5.49 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.69~3.74 (1H, m), 3.60~3.66 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  143.2, 138.8, 131.5, 130.8, 129.4, 128.8, 124.6, 118.3, 114.3, 56.4, 55.6, 43.2.

[0445] <실시예 29> (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0446]

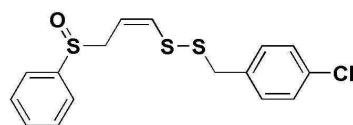
[0447] 상기 실시예 28과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0448] 2:1 cis:trans (35%, 분리 가능)

[0449] 수득 형태: 황색의 오일

[0450]  $R_f = 0.25$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45~7.57 (5H, m), 7.24~7.26 (2H, m), 7.16 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.94 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.53~5.61 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.53~3.58 (1H, m), 3.41~3.46 (1H, m).

[0452] <실시예 30> (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0453]

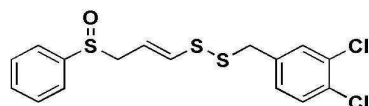
[0454] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 6 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0455] 2:1 cis:trans (35%, 분리 가능)

[0456] 수득 형태: 무색의 오일

[0457]  $R_f = 0.33$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49~7.58 (5H, m), 7.16 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.16 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 5.39~5.45 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.66~3.72 (1H, m), 3.57~3.64 (1H, m).

[0459] <실시예 31> (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0460]

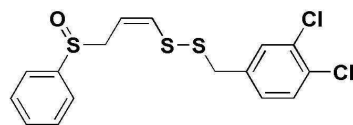
[0461] 상기 실시예 19의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 7 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0462] 1:2 cis:trans (37%, 분리 가능)

[0463] 수득 형태: 무색의 오일

[0464]  $R_f = 0.23$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52~7.57 (5H, m), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz), 7.33 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.98 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.56~5.64 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.58~3.61 (1H, m), 3.42~3.49 (1H, m).

[0466] <실시예 32> (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0467]

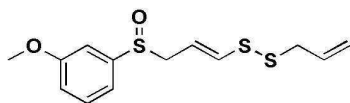
[0468] 상기 실시예 31과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0469] 1:2 cis:trans (37%, 분리 가능)

[0470] 수득 형태: 무색의 오일

[0471]  $R_f = 0.31$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60~7.51 (5H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz), 6.20 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 5.43~5.50 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.69~3.75 (1H, m), 3.62~3.57 (1H, m);

[0473] <실시예 33> (E)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조

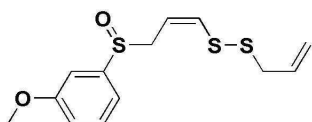


[0474]

[0475] 상기 실시예 19의 단계 1에서 사용한 벤젠싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염( $Ph-SC(\frac{1}{4}NH_2)NH_2$  b Br, )을 대신하여 3-메톡시벤젠싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(3-메톡시페닐- $SC(\frac{1}{4}NH_2)NH_2$  b Br, )을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0476]  $R_f = 0.27$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.17~7.18 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.01~7.04 (1H, m), 6.14 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.64~5.84 (2H, m), 5.13~5.18 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.65 (1H, ddd,  $J = 12.9, 7.9, 0.9$  Hz), 3.53 (1H, ddd,  $J = 12.9, 7.9, 0.9$  Hz), 3.27 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.3, 134.6, 132.6, 130.2, 119.4, 117.8, 116.4, 116.3, 108.9, 59.5, 55.8, 41.1.

[0478] <실시예 34> (Z)-1-알릴-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조

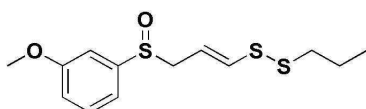


[0479]

[0480] 상기 실시예 33과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0481]  $R_f = 0.35$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (Z)  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.21~7.20 (1H, m), 7.13~7.10 (1H, m), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz) 5.78~5.83 (1H, m), 5.54~5.61 (1H, m), 5.13~5.16 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.72~3.83 (1H, m), 3.60~3.70 (1H, m), 3.29 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.3, 138.8, 133.2, 132.7, 130.2, 129.8, 128.2, 119.3, 118.4, 117.9, 116.6, 108.8, 56.2, 55.7, 42.1.

[0483] <실시예 35> (E)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조

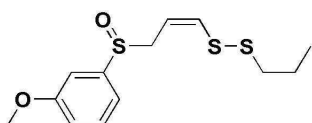


[0484]

[0485] 상기 실시예 33의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 2 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 33과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0486]  $R_f = 0.27$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7.17~7.62 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz), 6.15 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.72~5.75 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.62~3.67 (1H, m), 3.51~3.65 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.63~1.71 (2H, m), 0.98 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz);

[0488] <실시예 36> (Z)-1-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



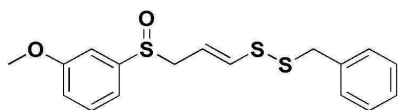
[0489]

[0490] 상기 실시예 35와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0491]  $R_f = 0.35$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J = 8$  Hz),

7.17~7.62 (1H, m), 7.13~7.11 (1H, m), 7.03~7.02 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.53~5.59 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.79~3.74 (1H, m), 3.69~3.64 (1H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.63~1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0493] <실시예 37> (E)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조

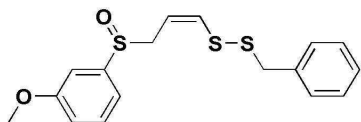


[0494]

[0495] 상기 실시예 33의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 3 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 33과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0496] R<sub>f</sub> = 0.23 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (1H, t, J = 8 Hz), 7.23~7.32 (5H, m), 7.16 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.55~5.64 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.59~3.54 (2H, m), 3.49~3.43 (2H, m); 13C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 144.2, 136.6, 134.2, 130.1, 129.5, 128.7, 127.7, 117.8, 116.4, 116.2, 108.9, 59.5, 55.7, 42.5.

[0498] <실시예 38> (Z)-1-벤질-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0499]

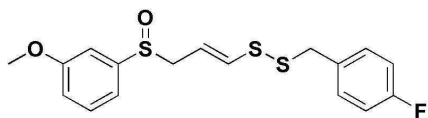
[0500] 상기 실시예 37과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0501] 1:1.5 cis:trans (40%, 분리 가능)

[0502] 수득 형태: 황색의 오일

[0503] R<sub>f</sub> = 0.31 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (1H, t, J = 8 Hz), 7.24~7.32 (5H, m), 7.18 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 6.17 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.40~5.48 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.72~3.67 (1H, m), 3.63~3.57 (1H, m); 13C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5, 144.5, 138.3, 136.8, 130.2, 129.5, 128.7, 127.7, 118.3, 117.8, 116.5, 108.8, 56.2, 55.7, 43.5.

[0505] <실시예 39> (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0506]

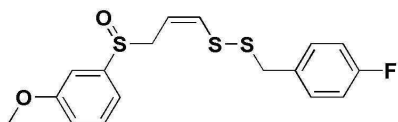
[0507] 상기 실시예 33의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 4 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 33과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0508] 1:2 cis:trans (38%, 분리 가능)

[0509] 수득 형태: 황색의 고체

[0510] R<sub>f</sub> = 0.23 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (1H, t, J = 8 Hz), 7.24~7.20 (2H, m), 7.15~7.17 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 6.97~7.04 (3H, m), 5.99 (1H, d, J = 14.8 Hz), 5.65~5.56 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.61~3.56 (1H, m), 3.48~3.43 (1H, m);

[0512] <실시예 40> (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0513]

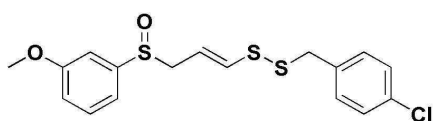
[0514] 상기 실시예 39와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0515] 1:2 cis:trans (38%, 분리 가능)

[0516] 수득 형태: 황색의 고체

[0517]  $R_f = 0.31$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.20~7.24 (2H, m), 7.18~7.19 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.95~7.05 (3H, m), 6.17 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 5.42~5.49 (1H, m), 3.86 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.73~3.67 (1H, m), 3.59~3.63 (1H, m).

[0519] <실시예 41> (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0520]

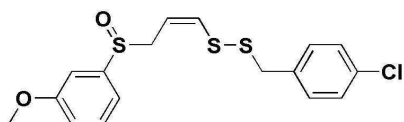
[0521] 상기 실시예 33의 단계 3에서 사용한 제조에 1 화합물을 대신하여 제조에 6 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 33과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0522] 2:1 cis:trans (38%, 분리 가능)

[0523] 수득 형태: 무색의 오일

[0524]  $R_f = 0.23$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7.29~7.25 (2H, m), 7.18~7.16 (3H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz), 5.98 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.54~5.64 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.57~3.52 (1H, m), 3.44~3.39 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.1, 135.3, 133.9, 133.6, 130.8, 130.2, 128.8, 117.8, 116.5, 116.4, 108.9, 59.3, 55.7, 41.6.

[0526] <실시예 42> (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0527]

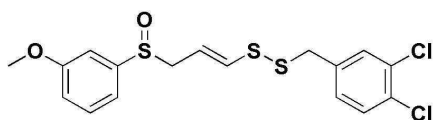
[0528] 상기 실시예 41과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0529] 2:1 cis:trans (38%, 분리 가능)

[0530] 수득 형태: 무색의 오일

[0531]  $R_f = 0.31$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.29~7.25 (2H, m), 7.20~7.18 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 5.49~5.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.73~3.69 (1H, m), 3.63~3.59 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.3, 138.1, 135.4, 133.6, 133.0, 130.9, 130.8, 130.2, 130.2, 129.7, 128.8, 128.2, 118.6, 117.8, 116.5, 108.8, 56.1, 55.7, 42.6.

[0533] <실시예 43> (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0534]

[0535] 상기 실시예 33의 단계 3에서 사용한 제조에 1 화합물을 대신하여 제조에 7 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상

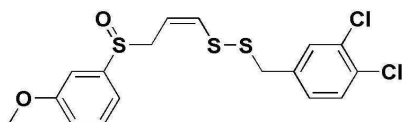
기 실시예 33과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0536] 1:2 cis:trans (47%, 분리 가능)

[0537] 수득 형태: 무색의 오일

[0538]  $R_f = 0.23$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44~7.39 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7.16~7.15 (1H, m), 7.10~7.06 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz), 6.00 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.65~5.57 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.62~3.56 (1H, m), 3.47~3.42 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.2, 137.1, 133.6, 132.6, 131.9, 131.3, 130.6, 130.2, 128.9, 117.7, 117.0, 116.4, 108.9, 76.8, 59.2, 55.8, 41.1.

[0540] <실시예 44> (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(3-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0541]

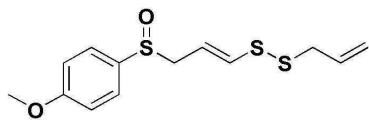
[0542] 상기 실시예 43과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0543] 1:2 cis:trans (47%, 분리 가능)

[0544] 수득 형태: 무색의 오일

[0545]  $R_f = 0.31$  (n-hexane/ethyl acetate 2:1); (Z)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42~7.37 (2H, m), 7.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.19~7.17 (1H, m), 7.11~7.09 (2H, m), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz), 6.21 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 5.48 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.72~3.67 (1H, m), 3.60~3.54 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.5, 144.4, 137.9, 137.3, 132.6, 131.9, 131.4, 130.7, 130.3, 128.9, 119.0, 117.8, 116.5, 108.8, 56.1, 55.8, 42.1.

[0547] <실시예 45> (E)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0548]

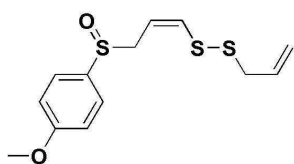
[0549] 상기 실시예 19의 단계 1에서 사용한 벤젠싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염( $Ph-SC(\frac{1}{4}NH_2)NH_2$  b Br, )을 대신하여 4-메톡시벤젠싸이올 또는 이에 상응하는 이소싸이오우로늄 염(4-메톡시페닐- $SC(\frac{1}{4}NH_2)NH_2$  b Br, )을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 19와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0550] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0551] 수득 형태: 무색의 오일

[0552]  $R_f = 0.20$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) IR (neat,  $cm^{-1}$ ) 2916, 2848, 2358, 1733, 1593, 1496, 1462, 1258, 1086, 1018, 893, 797;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52 (2H, d  $J = 8.8$  Hz), 7.03 (2H, d  $J = 8.8$  Hz), 6.11 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.63~5.82 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.14 (2H, d  $J = 4.8$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.50~3.52 (2H, m), 3.27 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  134.6, 132.6, 130.9, 126.4, 119.4, 116.5, 114.8, 92.6, 59.6, 55.7, 41.1, 38.1.

[0554] <실시예 46> (Z)-1-알릴-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0555]

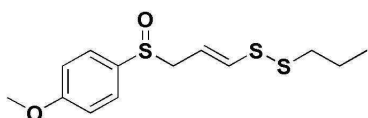
[0556] 상기 실시예 45와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0557] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0558] 수득 형태: 무색의 오일

[0559]  $R_f$  = 0.20 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2916, 2848, 2358, 1592, 1494, 1455, 1303, 1251, 1172, 1129, 1085, 1046, 926, 830;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.45 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.72~5.83 (1H, m), 5.51~5.58 (1H, m), 5.12~5.17 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.62~3.72 (2H, m), 3.34 (2H, d,  $J$  = 7.6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.57, 133.88, 132.74, 126.38, 119.25, 118.59, 115.00, 114.83, 56.45, 55.67, 42.11, 34.79.

[0561] <실시예 47> (E)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0562]

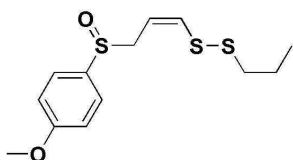
[0563] 상기 실시예 45의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 2 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0564] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0565] 수득 형태: 무색의 오일

[0566]  $R_f$  = 0.12 (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1715, 1592, 1494, 1302, 1251, 1086, 1027, 829;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.12 (1H, d,  $J$  = 14.8 Hz), 5.63~5.71 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.58 (2H, dd,  $J$  = 1.6, 6.8 Hz), 2.62 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 1.65 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 0.98 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.01, 133.29, 130.11, 118.92, 117.88, 116.47, 115.52, 108.83, 59.59, 55.74, 40.26, 35.34, 22.48, 13.17.

[0568] <실시예 48> (Z)-1-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)-2-프로필디설판의 제조



[0569]

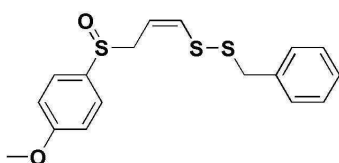
[0570] 상기 실시예 47과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0571] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0572] 수득 형태: 황색의 오일

[0573]  $R_f$  = 0.20 (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1716, 1591, 1494, 1302, 1250, 1086, 1027, 829;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.48 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 5.50~5.56 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.74~3.64 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 1.64 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.48, 144.52, 139.42, 130.21, 117.89, 117.84, 116.55, 108.75, 56.29, 55.75, 41.25, 22.34, 13.11.

[0575] <실시예 49> (Z)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0576]

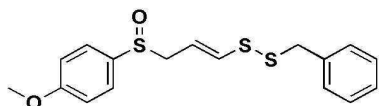
[0577] 상기 실시예 45의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 3 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0578] 2:1 cis:trans (32.3%, 분리 가능)

[0579] 수득 형태: 무색의 오일

[0580]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2914, 1733, 1591, 1492, 1454, 1301, 1247, 1170, 1085, 1025, 826;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24~7.33 (5H, m), 6.16 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.39~5.45 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.59~3.68 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 129.5, 129.1, 128.7, 127.7, 126.4, 118.4, 114.8, 114.6, 56.4, 55.6, 43.6.

[0582] <실시예 50> (Z)-1-벤질-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0583]

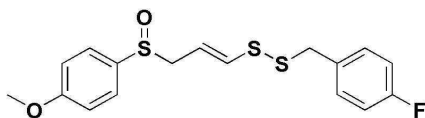
[0584] 상기 실시예 49와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0585] 2:1 cis:trans (32.3%, 분리 가능)

[0586] 수득 형태: 황색의 오일

[0587]  $R_f = 0.24$  (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2919, 1590, 1490, 1455, 1288, 1247, 1171, 1087, 1028, 822;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.23~7.31 (5H, m), 5.96 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.54~5.61 (1H, m), 4.83 (3H, s), 3.49~3.52 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.1, 133.3, 129.5, 128.7, 127.8, 126.4, 116.6, 114.8, 59.7, 55.7, 42.6, 38.1.

[0589] <실시예 51> (E)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0590]

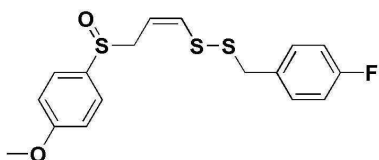
[0591] 상기 실시예 45의 단계 3에서 사용한 제조예 1 화합물을 대신하여 제조예 4 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0592] 2:1 cis:trans (32.3%, 분리 가능)

[0593] 수득 형태: 무색의 오일

[0594]  $R_f = 0.18$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2837, 1593, 1508, 1495, 1457, 1408, 1303, 1252, 1222, 1156, 1086, 1027, 942, 830;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.23 (2H, dd,  $J = 5.6, 8.4$  Hz), 6.97~7.04 (4H, m), 5.97 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.57~5.65 (1H, m), 4.84 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.45~3.56 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2, 133.9, 131.2, 131.1, 130.8, 126.4, 116.8, 116.1, 115.7, 115.5, 114.8, 59.6, 55.7, 41.6, 38.1.

[0596] <실시예 52> (Z)-1-(4-플루오로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0597]

[0598] 상기 실시예 51과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

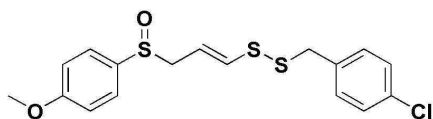
[0599] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0600] 수득 형태: 무색의 오일

[0601]  $R_f = 0.18$  (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 2837, 1593, 1577, 1508, 1303, 1252, 1221, 1171, 1157, 1087, 1047, 829;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.22

(2H, dd,  $J = 5.6, 8.4$  Hz), 6.97~7.02 (4H, m), 6.16 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.39~5.46 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.61~3.65 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 138.1, 133.8, 131.2, 131.1, 126.4, 118.6, 115.7, 115, 5, 114.8, 56.4, 55.7, 42.6.

[0603] <실시예 53> (E)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0604]

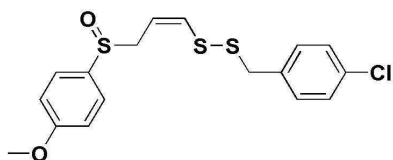
[0605] 상기 실시예 45의 단계 3에서 사용한 제조에 1 화합물을 대신하여 제조에 6 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0606] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0607] 수득 형태: 황색의 오일

[0608]  $R_f = 0.19$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 2837, 1593, 1494, 1461, 1440, 1406, 1319, 1256, 1179, 1147, 1087, 1026, 940, 831;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.93 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.55~5.62 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.44~3.56 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2, 135.3, 133.8, 130.9, 128.9, 127.6, 126.4, 116.9, 114.8, 59.6, 55.7, 41.7, 37.9.

[0610] <실시예 54> (Z)-1-(4-클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0611]

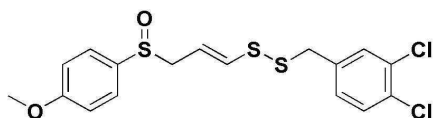
[0612] 상기 실시예 53과 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0613] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0614] 수득 형태: 황색의 오일

[0615]  $R_f = 0.19$  (n-hexane/ethyl acetate = 2:1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 2835, 1592, 1491, 1405, 1302, 1250, 1170, 1145, 1087, 1046, 829;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.18~7.29 (4H, m), 7.01 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.16 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.39~5.46 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.58~3.67 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3, 137.9, 132.5, 130.9, 128.9, 126.4, 118.8, 114.8, 56.5, 56.4, 55.7, 46.1, 42.7.

[0617] <실시예 55> (E)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설피닐)프로페-1-엔일)디설판의 제조



[0618]

[0619] 상기 실시예 45의 단계 3에서 사용한 제조에 1 화합물을 대신하여 제조에 7 화합물을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 45와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 수득하였다.

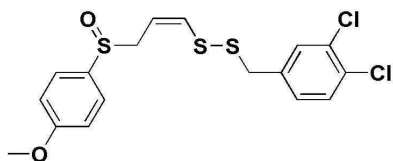
[0620] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0621] 수득 형태: 황색의 고체

[0622]  $R_f = 0.20$  (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (E) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 1714, 1592, 1495, 1470, 1395, 1303, 1254, 1171, 1133, 1086, 1030, 827;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 2, 8$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.98 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 5.58~5.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.44~3.57 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100

MHz, CDC13)  $\delta$  137.09, 133.59, 131.4, 130.6, 128.9, 126.3, 117.4, 114.9, 59.46, 55.68, 41.09.

[0624] <실시예 56> (Z)-1-(3,4-디클로로벤질)-2-(3-(4-메톡시페닐설폰일)프로페-1-엔일)디설판의 제조



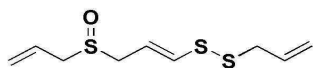
[0626] 상기 실시예 55와 동일한 방법으로 수행하되, 이의 입체 이성질체를 목적 화합물로 수득하였다.

[0627] 2:1 cis:trans (16.3%, 분리 가능)

[0628] 수득 형태: 황색의 고체

[0629]  $R_f$  = 0.20 (n-hexane/ethyl acetate = 2/1); (Z) IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 1592, 1494, 1469, 1440, 1408, 1303, 1260, 1171, 1087, 1029, 798;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d,  $J$  = 8 Hz), 7.34 (1H, d,  $J$  = 2 Hz), 7.10 (1H, dd,  $J$  = 2, 8 Hz), 7.02 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.57 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.42~5.48 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.57~3.69 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2, 137.5, 137.1, 133.6, 132.4, 131.7, 131.2, 130.5, 128.7, 126.2, 118.9, 114.7, 56.1, 55.5, 41.9.

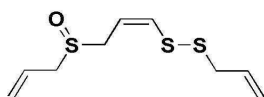
[0631] <비교예 1> E-아조엔(E-Ajoene)의 제조



[0633] 상기 실시예 화합물의 제조방법과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0634] 무색의 2:1 Z:E 혼합물(48.5%, 분리 가능);  $R_f$ =0.36 (n-hexane/Ethyl acetate 1:2); (E)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (1H, d,  $J$  = 14.8 Hz), 5.78~5.98 (3H, m), 5.39~5.49 (2H, m), 5.17~5.22 (2H, m), 3.48~3.65 (3H, m), 3.36~3.45 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.7, 132.5, 125.5, 123.8, 119.2, 116.7, 54.3, 52.9, 41.3. IR (NaCl)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI

[0636] <비교예 2> Z-아조엔(Z-Ajoene)의 제조



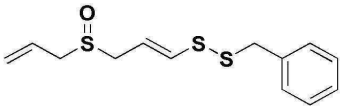
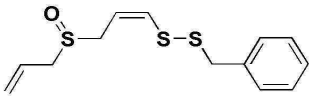
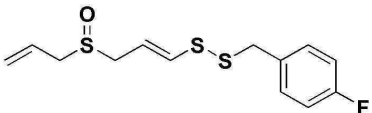
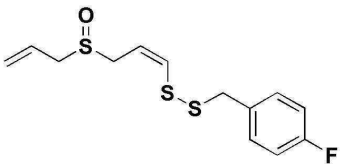
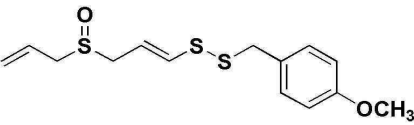
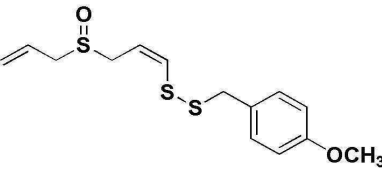
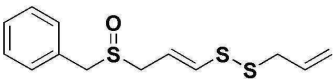
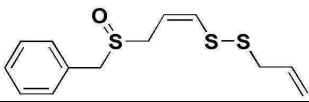
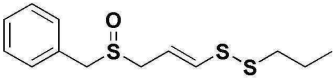
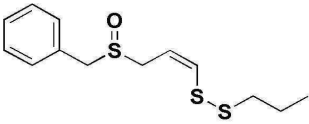
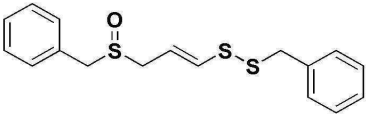
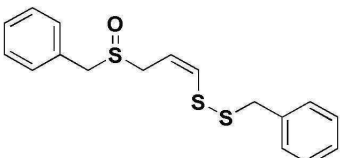
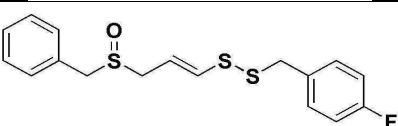
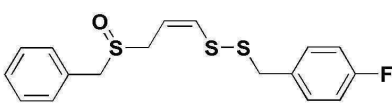
[0638] 상기 실시예 화합물의 제조방법과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

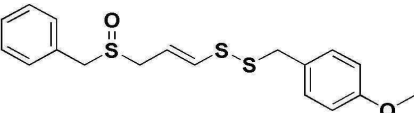
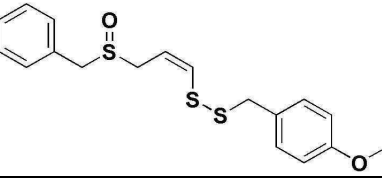
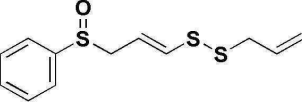
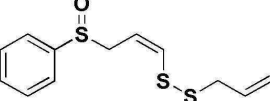
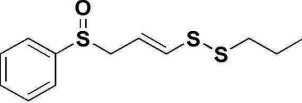
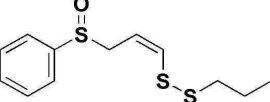
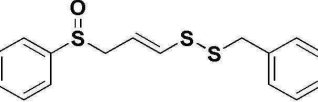
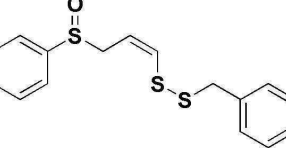
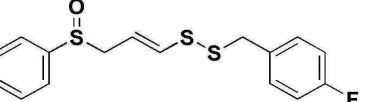
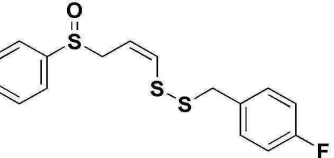
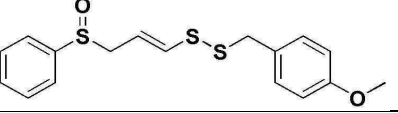
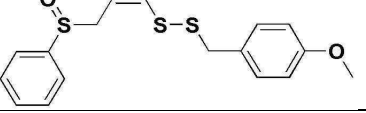
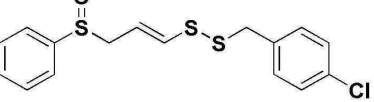
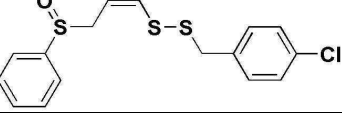
[0639] (Z)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.53 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.69~5.89 (3H, m), 5.37~5.45 (2H, m), 5.13~5.18 (2H, m), 3.46~3.65 (4H, m), 3.34~3.40 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 132.9, 125.9, 124.2, 119.6, 118.3, 55.2, 49.9, 42.4.

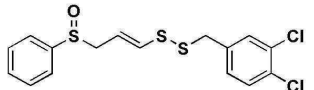
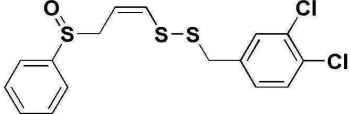
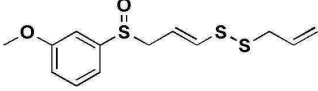
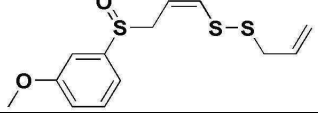
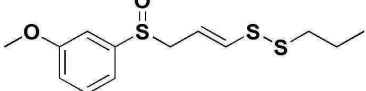
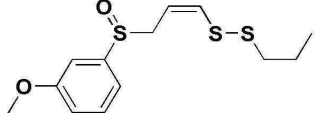
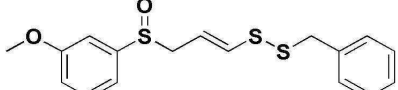
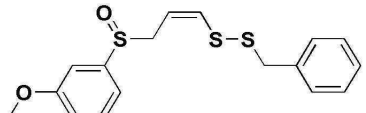
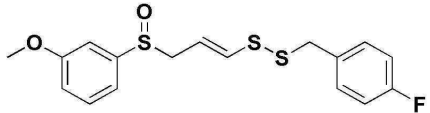
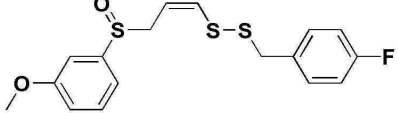
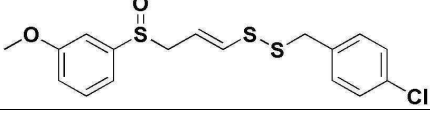
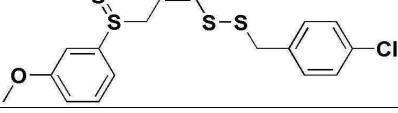
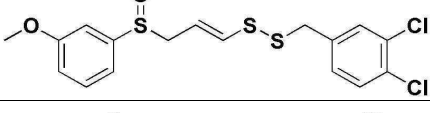
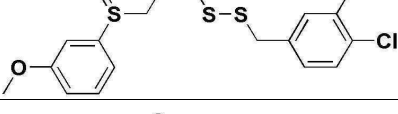
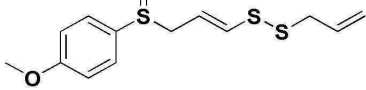
[0641] 하기 표 1에 상기 실시예 1 내지 실시예 56에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

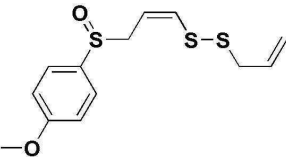
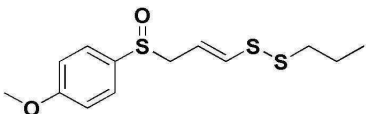
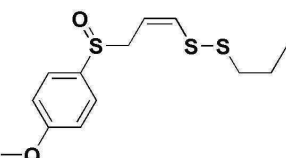
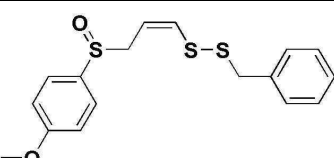
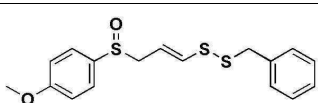
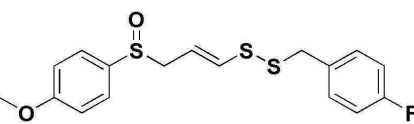
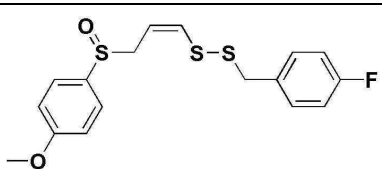
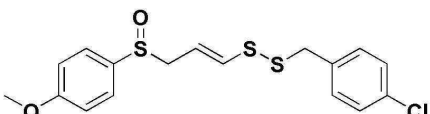
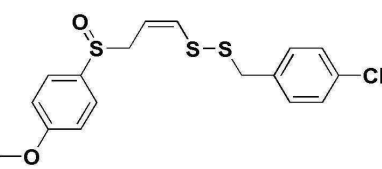
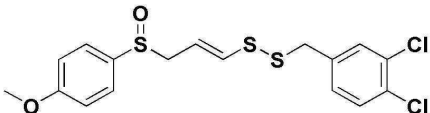
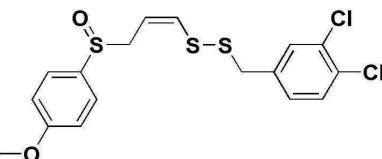
표 1

실시예	구조식
1	
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

[0644] <실험예 1> HDAC 저해 활성 평가

[0645] 본 발명 유효성분 화합물의 히스톤 디아세틸화(HDAC) 효소에 대한 저해 활성을 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[0647] 구체적으로, HDAC 효소 분석은 균일한 형광 방출 분석에 기초하였고, 먼저, 25 mM HEPES(pH 8.0), 137 mM

NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 및 2.7 mM KCL을 함유하는 분석용 버퍼에, 다양한 농도로 희석한 본 발명에 따른 실시예 화합물, SAHA 또는 비교예 화합물을 각각 처리하여 재조합 HDAC 효소를 배양하였다. 10분 후, 형광 유도 기질인 Boc-Lys(acetyl)-AMC를 첨가하고, 37°C에서 더 배양하였다. 이때, HDAC 효소의 동위종에 따라 상기 형광 유도 기질의 농도 및 배양 시간을 조절하였다. 이후, 실온에서 20분 동안 트립신으로 반응을 퀀칭하여 현광 신호가 증폭될 수 있도록 하였다. 형광 강도의 측정은 각각 380 nm의 여기 파장 및 460 nm의 방출 파장에서 형광 분석기를 사용하여 측정하였다. 저해 비율은 대조군 웰들에 대하여 시험 웰의 형광 강도의 측정값으로부터 산출하였고, 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 투여량 - 반응 저해 곡선을 분석하여 측정하였고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[0648] 또한, SAHA(Vorinostat)를 기준 화합물로 사용하여 백분율로 HDAC 8에 대한 저해 활성을 나타내었고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0650]

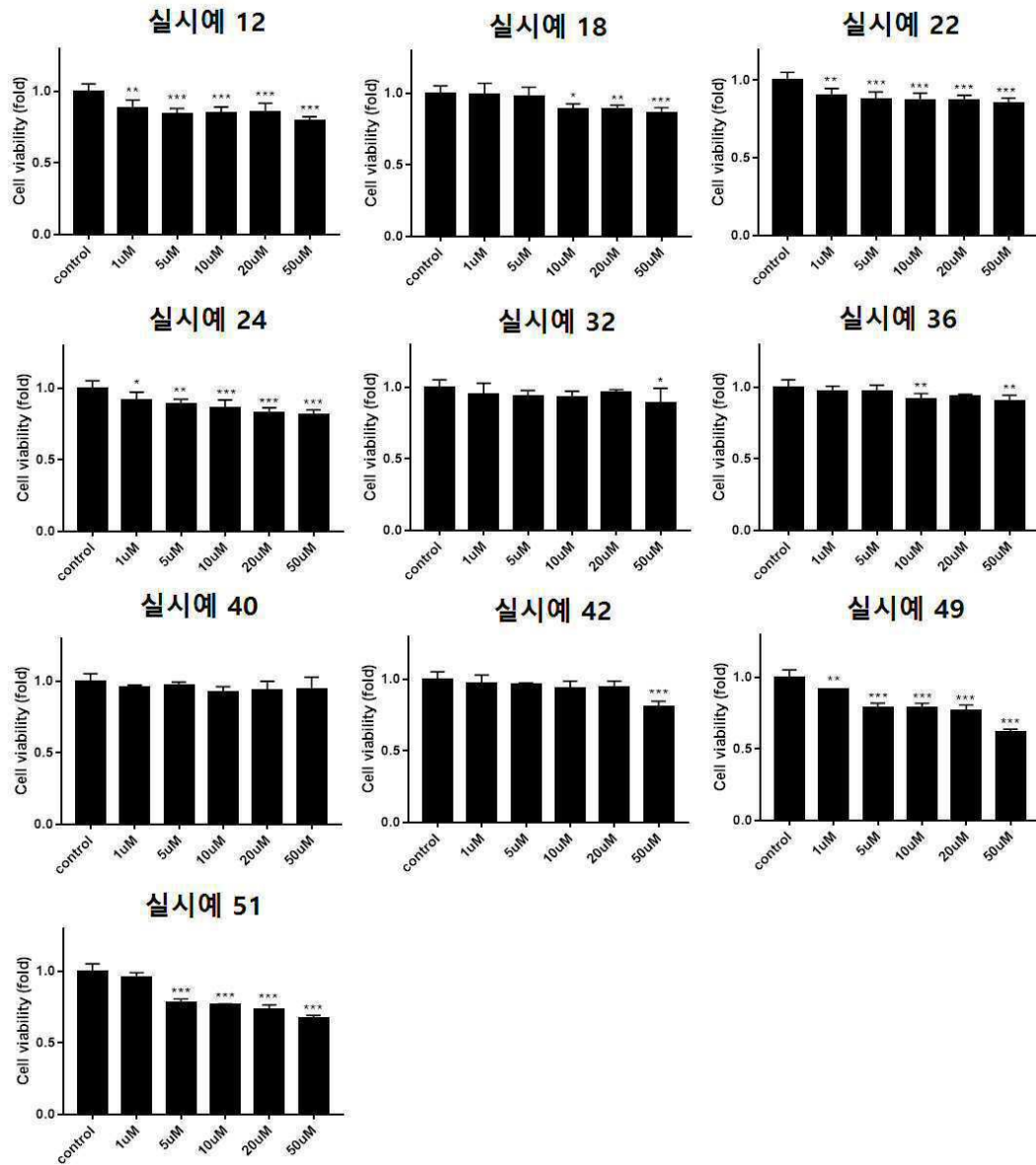
	이성질체	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> ( μM)			저해활성(%)
				HDAC 1	HDAC 6	HDAC 8	HDAC 8
비교예 1	E	알릴	알릴				73.4
비교예 2	Z	알릴	알릴				52.5
실시예 19	E	페닐	알릴				32.1
실시예 20	Z	페닐	알릴				37.5
실시예 21	E	페닐	프로필				43.8
실시예 22	Z	페닐	프로필				115.2
실시예 23	E	페닐	벤질				88.6
실시예 24	Z	페닐	벤질	3.89	49.15	0.043	129.1
실시예 25	E	페닐	4-FB				37.1
실시예 26	Z	페닐	4-FB				24.9
실시예 27	E	페닐	4-MB				48.7
실시예 28	Z	페닐	4-MB				73.8
실시예 29	E	페닐	4-CB				74.4
실시예 30	Z	페닐	4-CB				105.4
실시예 31	E	페닐	3,4-DCB				76.6
실시예 32	Z	페닐	3,4-DCB				146.4
실시예 33	E	3-MP	알릴				84.6
실시예 34	Z	3-MP	알릴				105.3
실시예 35	E	3-MP	프로필				78.4
실시예 36	Z	3-MP	프로필	3.52	1.10	0.035	147.2
실시예 37	E	3-MP	벤질				88.1
실시예 38	Z	3-MP	벤질				114.3
실시예 39	E	3-MP	4-FB				109.2
실시예 40	Z	3-MP	4-FB				122.9
실시예 41	E	3-MP	4-CB				72.6
실시예 42	Z	3-MP	4-CB	1.27			140.4
실시예 43	E	3-MP	3,4-DCB				138.9
실시예 44	Z	3-MP	3,4-DCB				161.9
실시예 45	E	4-MP	알릴				39.8
실시예 46	Z	4-MP	알릴				73.5
실시예 47	E	4-MP	프로필				69.9
실시예 48	Z	4-MP	프로필				52.9
실시예 49	Z	4-MP	벤질	4.55	0.55	0.037	150.4
실시예 50	E	4-MP	벤질				74.6
실시예 51	E	4-MP	4-FB				111.7
실시예 52	Z	4-MP	4-FB				68.1
실시예 53	E	4-MP	4-CB				107.2
실시예 54	Z	4-MP	4-CB				98.7
실시예 55	E	4-MP	3,4-DCB				106.1
실시예 56	Z	4-MP	3,4-DCB				55.5

- [0651] (상기 표 2에서, 저해활성(%): (실시에 화합물의 HDAC 저해활성/ SAHA의 HDAC 저해활성)  $\times$  100이고;
- [0652] 4-FB: 4-플루오로벤질;
- [0653] 4-MB: 4-메톡시벤질;
- [0654] 4-CB: 4-클로로벤질;
- [0655] 3,4-DCB: 3,4-디클로로벤질;
- [0656] 3-MP: 3-메톡시페닐; 및
- [0657] 4-MP: 4-메톡시페닐을 나타낸다.)
- [0659] 표 2에서 확인되는 바와 같이, 본 발명 유효성분 화합물은 HDAC 1, 6 및 8에 대하여 저해 활성을 갖는 것으로 확인되며, 특히 HDAC 1 및 6 대비 HDAC 8에 대하여 약 30 내지 100배의 선택적인 저해 활성을 갖는 것으로 나타났다. 특히, 실시예 36의 경우, HDAC8에 대하여 IC<sub>50</sub>값이 35 nM로 나타나 선택적 저해 활성이 우수한 것으로 확인되었다.
- [0661] **<실험예 2> 교모세포종에 대한 증식 억제 활성 평가**
- [0662] 본 발명 유효성분 화합물의 교모세포종 세포주에 대한 증식 억제 활성을 평가하기 위하여, 다음과 같이 실험하였다.
- [0664] 구체적으로, 교모세포종 환자유래 TS 세포(TS13-64)를 96웰 플레이트에 접종하고, 37℃에서 24시간 동안 배양한 뒤, 본 발명 실시예 22, 24, 12, 18, 32, 49, 51, 36, 40, 42 화합물을 처리하고, 세포의 생존분석을 위하여 D-Plus CCK/cell viability assay kit/동인LS cat.no.CCK-3000 을 사용하였고, WST를 10  $\mu$ l/웰의 농도로 처리한 뒤 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 이후, Versa MAX microplate reader를 사용하여 450nm에서 흡광도를 측정하여, 무처리 대조군(control) 대비 흡광도의 변화를 세포 생존율로 계산하여, 그 결과를 도 1에 그래프로 나타내었다.
- [0666] 도 1을 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물의 교모세포종 세포주에 대한 증식 억제 활성을 확인할 수 있고, 특히 실시예 49, 및 실시예 51 화합물의 경우 가장 우수한 증식 억제 활성이 확인된다.
- [0668] 따라서, 본 발명에 따른 유효성분 화합물은 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로서 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.
- [0670] **<실험예 3> 교모세포종에 대한 증식 억제 활성 평가 2**
- [0671] 추가적으로, 교모세포종 환자유래 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)를 96웰 플레이트에 접종하고, 37℃에서 24시간 동안 배양한 뒤, 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물과, Pan-HDAC Inhibitor인 SAHA, PCI34051를 양성 대조군으로 사용하여 5 $\mu$ M로 72시간 처리하여 교모세포종의 증식 억제 활성과 ATP 생산 변화를 관찰하였다.
- [0672] 한편, 세포의 생존분석을 위하여 D-Plus CCK/cell viability assay kit/동인LS cat.no.CCK-3000 을 사용하였고, WST를 10  $\mu$ l/웰의 농도로 처리한 뒤 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 이후, Versa MAX microplate reader를 사용하여 450nm에서 흡광도를 측정하여, 무처리 대조군(control) 대비 흡광도의 변화를 세포 생존율로 계산하였다.
- [0673] 본 실험 결과를 도 2(교모세포종 증식 억제 그래프) 및 도 3(ATP 생산 변화 그래프)에 나타내었다.
- [0675] 도 2를 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물에서 양성 대조군인 SAHA, PCI34051 대비 우수한 교모세포종 증식 억제 활성이 확인된다.
- [0676] 도 3을 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물을 처리하는 경우, PCI34051 대비 현저한 ATP 생산 억제가 관찰되고, SAHA랑 비교하여도 유사한 수준이거나 또는 TS 15-88의 경우 본 발명 실시예 화합물이 보다 우수한 ATP 생산 억제 활성이 있는 것으로 확인된다.
- [0678] **<실험예 4> 교모세포종 종양구 형성 억제 활성 평가**
- [0679] 본 발명 유효성분 화합물의 교모세포종 종양구 형성 억제 활성을 관찰, 평가하기 위하여, 다음과 같이 실험하였다.

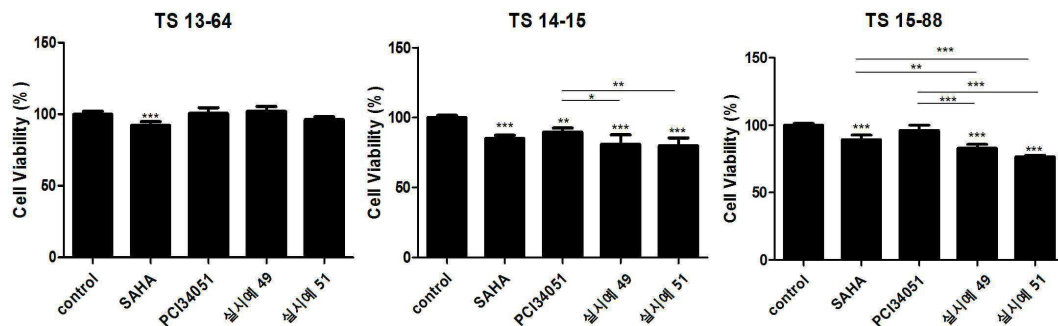
- [0681] 상기 실험예 3과 같이 교모세포종 환자유래 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)에 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물과, Pan-HDAC Inhibitor인 SAHA, PCI34051를 양성 대조군으로 사용하여 5uM로 72시간 처리한 후, 단일세포의 종양구를 3주간 배양하여 종양구 형성을 관찰하였다.
- [0682] 도 4에 각각의 처리 화합물에 따른 종양구 형성을 사진으로 나타내었고, 도 5에 종양구 반경과 종양구 형성 웰의 비율을 산출하여 나타내었고, 도 6에 웨스턴블랏으로 줄기세포능(Stemness) 관련 유전자들의 발현을 확인하여 나타내었다.
- [0684] 도 4 및 도 5를 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물이 PCI34051와 비교하여 보다 유의하게 종양구 형성을 억제하는 것으로 확인되며, 본 발명 실시예 화합물을 처리에 따라, 종양구 반경과 종양구 형성 웰의 비율이 현저히 감소되었음이 확인된다.
- [0685] 또한, 도 6의 웨스턴블랏을 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물 처리에 따라 줄기세포능(Stemness) 관련 유전자들의 발현이 억제되고 있음이 확인된다.
- [0687] **<실험예 5> 교모세포종 침윤 억제 활성 평가**
- [0688] 본 발명 유효성분 화합물의 교모세포종 침윤 능력에 대한 억제 활성을 평가하기 위하여, 다음과 같이 실험하였다.
- [0690] 상기 실험예 3과 같이 교모세포종 환자유래 TS 세포(TS 13-64, TS 14-15, TS 15-88)에 본 발명 실시예 49, 실시예 51 화합물과, Pan-HDAC Inhibitor인 SAHA, PCI34051를 양성 대조군으로 사용하여 5uM로 72시간 처리한 후, 교포세포종 3D 침윤 분석법(invasion assay) 플랫폼을 활용하여 종양구의 침윤 능력을 관찰하였다.
- [0691] 도 7에 각 화합물 처리에 따른 종양구 사진을 나타내었고(인셋 사진은 세포 이식 직후(처리 0시간)의 사진), 도 8에 종양구의 침윤 범위를 측정하여 그래프로 도시하였고, 도 9에 웨스턴블랏을 통하여 침윤 관련 유전자 발현을 확인하여 나타내었다.
- [0693] 도 7 및 도 8을 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물에서 PCI34051보다 우수한 침윤 억제 활성이 확인되고, SAHA와 비교하여 유사하거나 보다 우수한 침윤 억제 활성(즉, 종양의 전이 능력 감소 효과)이 확인된다.
- [0694] 또한, 도 9를 웨스턴블랏을 살펴보면, 본 발명 실시예 화합물 처리에 따라 침윤 관련 유전 유전자들의 발현이 억제되고 있음이 확인된다.
- [0696] 따라서, 본 발명에 따른 유효성분 화합물은 교모세포종의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로서 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

도면

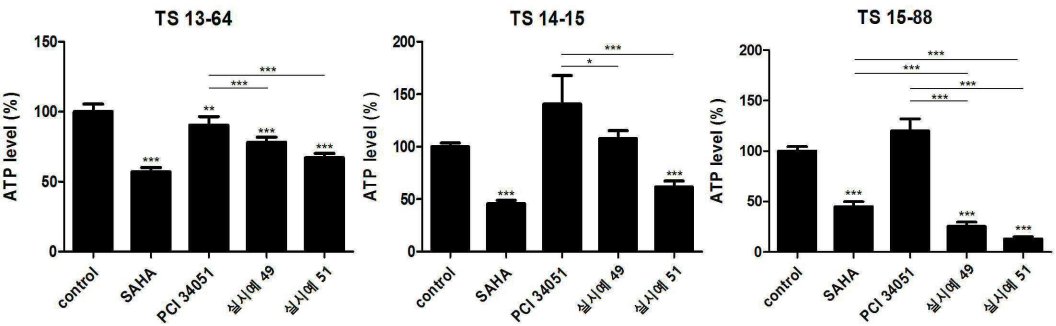
도면1



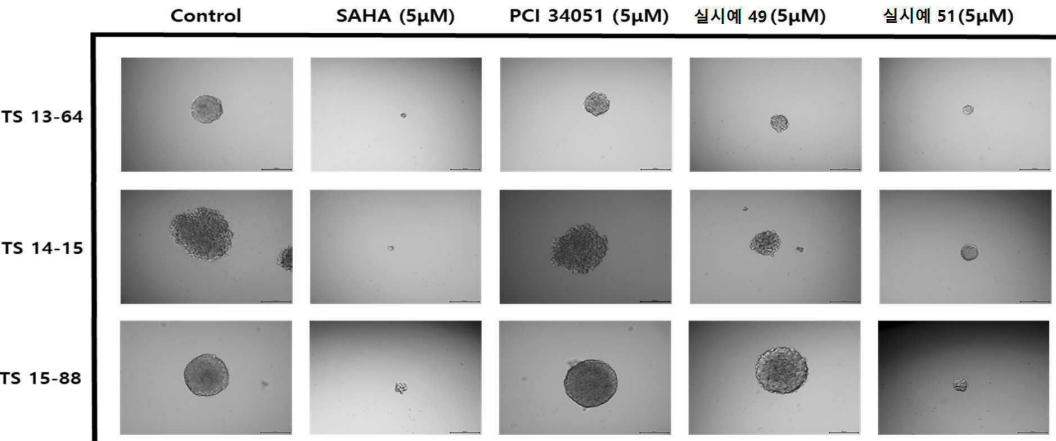
도면2



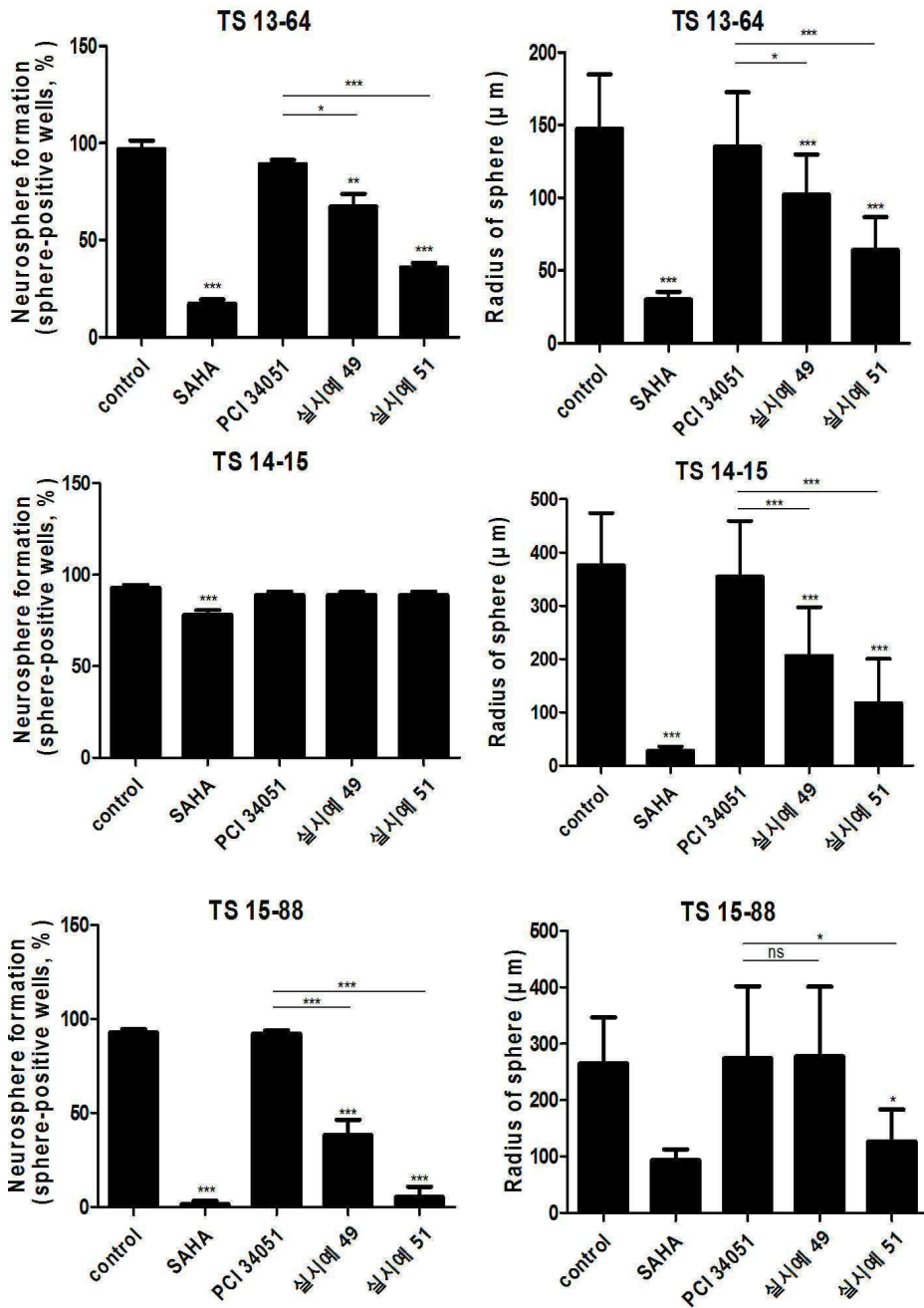
도면3



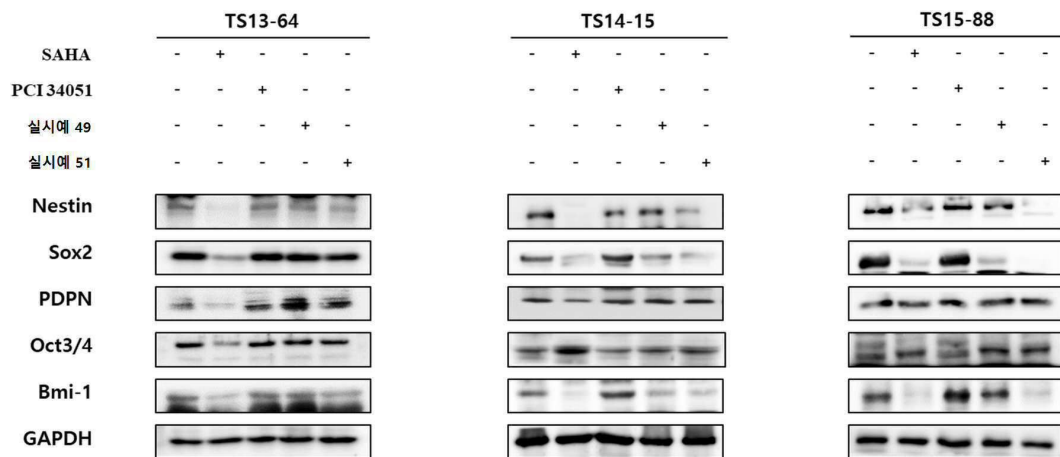
도면4



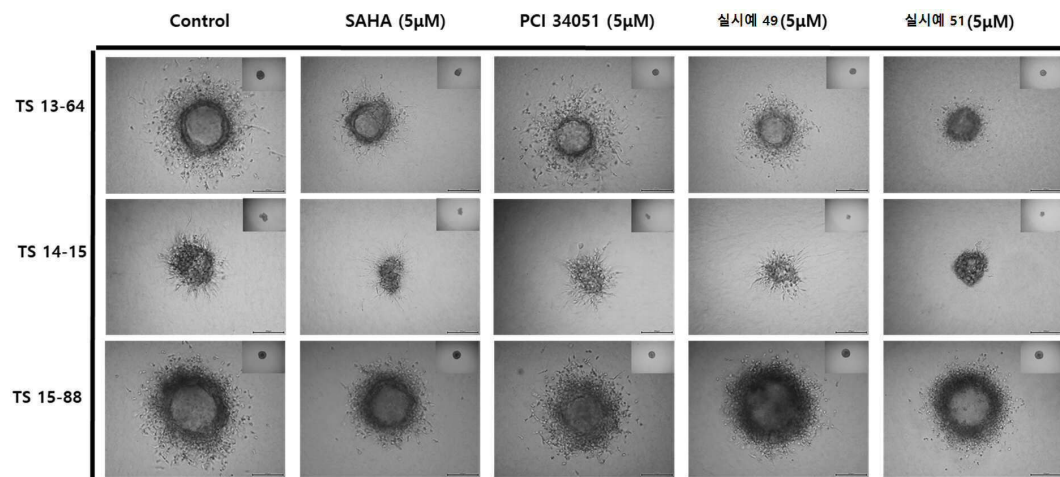
도면5



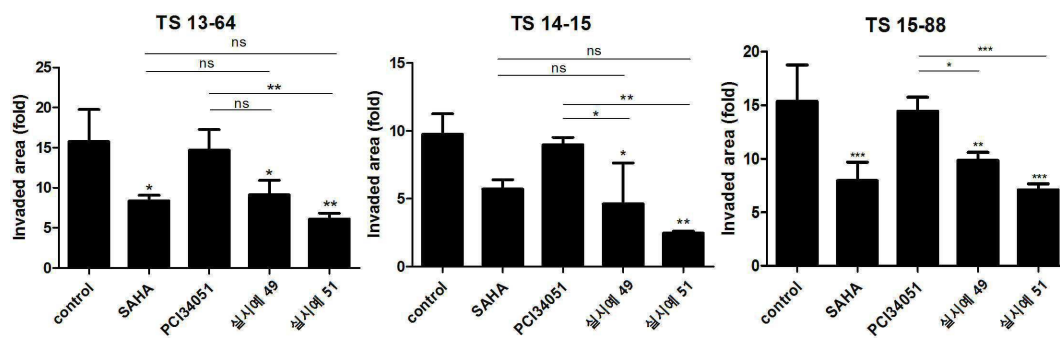
도면6



도면7



도면8



도면9

