

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 8월 16일 (16.08.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/108677 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 277/34 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/000899
- (22) 국제출원일: 2012년 2월 8일 (08.02.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0011543 2011년 2월 9일 (09.02.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 부산대학교 산학협력단 (PUSAN NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRYUNIVERSITY) [KR/KR]; 부산시 금정구 장전동 산 30 부산대학교 내, 609-735 Busan (KR).
- (72) 발명자: 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 정해영 (CHUNG, Hae-Young) [KR/KR]; 부산시 동래구 사직 2동 한산아파트 103동 203호, 607-767 Busan (KR). 문형룡 (MOON, Hyung-Ryong) [KR/KR]; 부산시 해운대구 만어 1동 1638번지 아시아선수촌아파트 103-1002호, 612-719 Busan (KR). 박민희 (PARK, Min-Hi) [KR/KR]; 부산시 동구 초량 2동 296-19, 601-829 Busan (KR). 하영미 (HA, Young-Mi) [KR/KR]; 부산시 수영구 민락동 롯데캐슬자이언트아파트 105동 1903호, 613-772 Busan (KR). 박윤정 (PARK, Yun-Jung) [KR/KR]; 부산시 사

하구 하단 2동 청목아파트 208호, 604-022 Busan (KR). 박지영 (PARK, Ji-Young) [KR/KR]; 부산시 북구 구포 2동 741-3번지 대진아파트 5동 551호, 616-804 Busan (KR). 김진아 (KIM, Jin-Ah) [KR/KR]; 부산시 금정구 남산동 956-2번지 대명하이츠 3차 303호, 609-815 Busan (KR). 이지연 (LEE, Ji-Yeon) [KR/KR]; 경상남도 양산시 주남동 55-1 신원아침도시 108동 1602호, 626-300 Gyeongsangnam-do (KR). 이경진 (LEE, Kyung-Jin) [KR/KR]; 부산시 중구 영주 2동 금호아파트 101동 220호, 600-112 Busan (KR).

(74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 서울 금천구 가산동 60-4 코오롱테크노밸리 906호, 153-770 Seoul (KR).

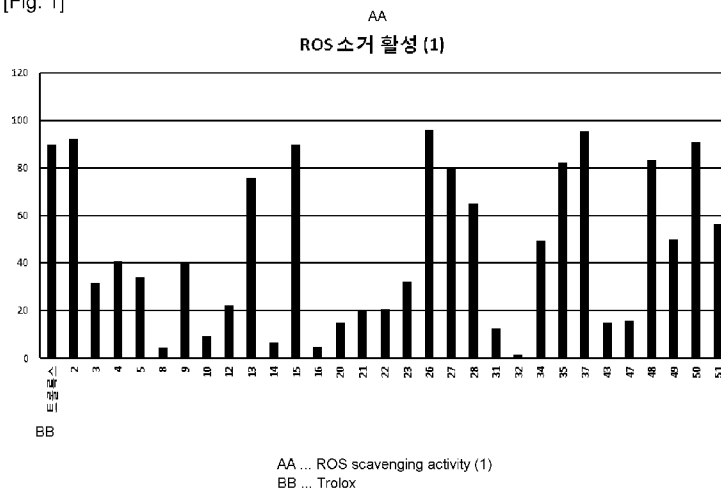
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING SKIN-WHITENING, ANTI-OXIDIZING AND PPAR ACTIVITIES AND MEDICAL USE THEREFOR

(54) 발명의 명칭 : 피부미백, 항산화 및 P P A R 활성을 갖는 신규 화합물 및 이의 의학적 용도

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a novel compound having skin-whitening, anti-oxidizing and PPAR activities and to a medical use therefor. Compounds according to the present invention can be used to advantage in skin-whitening pharmaceutical compositions or cosmetics as they have a skin-whitening activity whereby tyrosinase is inhibited, and can be used to advantage in the prevention or treatment of skin ageing or the like as they have an anti-oxidizing activity, and can also be used as pharmaceutical compositions or health foods which are useful in preventing and treating obesity, metabolic disease or cardiovascular disease as they have PPAR activity and, more particularly, PPAR α and PPAR γ activity.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2012/108677 A2



(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 피부미백, 항산화 및 PPAR 활성을 갖는 신규 화합물 및 이의 의학적 용도에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물들은 티로시나아제를 억제하는 피부미백 활성을 지니므로 피부미백용 약학조성물 또는 화장품에 유용하게 사용될 수 있고, 항산화 활성을 지니므로 피부노화 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 또한 PPAR 활성 특히, PPAR α 및 PPAR γ 활성을 지니므로 비만, 대사성 질환 또는 심혈관계 질환을 예방하고 치료하는 데에 유용한 약학 조성물 또는 건강식품으로 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 피부미백, 항산화 및 P P A R 활성을 갖는 신규 화합물 및 이의 의학적 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 피부미백, 항산화 및 P P A R 활성을 갖는 신규 화합물 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 사람의 피부색은 멜라닌, 카로틴, 헤모글로빈의 양에 따라 결정되며, 그 중 멜라닌이 가장 결정적인 요소로 작용한다. 멜라닌 색소는 검은 색소와 단백질의 복합체 형태를 갖는 페놀계 고분자 물질로서 자외선 차단 역할을 하여, 멜라닌 색소가 부족한 사람은 햇빛에 매우 민감하여 화상을 입기 쉬우며 어린 나이에도 피부암의 발생 확률이 높다. 반면, 단파장의 자외선 및 발암물질은 피부에서 유해한 자유 라디칼을 형성하는데 멜라닌은 이러한 자유 라디칼 등을 제거하여 단백질과 유전자들을 보호해 주는 유용한 역할을 한다. 따라서 멜라닌의 양이 많다는 것은 물리적 또는 화학적 독성 물질로부터 피부를 보호할 수 있는 효과적인 대응 체계를 가지고 있다는 것을 의미한다.
- [3] 멜라닌은 색소 세포 내에 존재하는 티로시나아제의 작용에 의해 티로신으로부터 복잡한 과정을 거쳐 생성된다. 이때 생성된 멜라닌은 피부 세포에 전달되고 표피 박리과 함께 멜라닌이 상실되어 소멸되는 순환 작용을 보인다. 이러한 멜라닌 생성 과정은 자연적으로 일어나는 현상으로서, 정상 상태의 피부에서는 멜라닌의 과다 생성이 일어나지 않는다. 그러나 피부가 외부의 자극, 예를 들면 자외선, 환경오염 또는 스트레스 등에 반응하면 멜라닌이 과다 생성되어 피부 밖으로 배출되지 못하고 각질형성세포(keratinocyte)로 전달되어 피부 표피층에 축적되어 기미, 주근깨 및 노인성 흑자 등 심각한 미용상의 문제를 일으킬 뿐만 아니라, 피부노화를 촉진하며 피부암을 유발하기도 한다.
- [4] 한편, 피부에서의 멜라닌 색소침착 방지는 주로 다음의 네 가지 관점에서 연구되어 왔다. 첫째로, 멜라닌 합성의 주효소인 티로시나아제 활성을 조절하기 위하여 티로시나아제 합성 저해 물질이나, 티로시나아제의 기질에 대한 길항물질을 개발한다. 둘째로, 동물의 멜라닌 생합성 장소인 멜라노사이트의 기능을 저하시키기 위해 멜라노사이트에 독성을 나타내는 물질을 개발한다. 셋째로, 멜라닌 합성 경로의 중간 대사물질인 도파(dopa)의 산화방지를 위해 도파 환원물질을 개발한다. 마지막으로, 멜라닌 생성 기구인 제1 효소 티로시나아제와 도파크롬(DOPA chrome)에서 DHICA(5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid)로의 변환을 촉매하는 제2 효소인 도파크롬 타우토머라아제(DOPA chrome tautomerase), 및 DHICA에서

인돌-5,6-퀴논-2-카르복실산(indole-5,6-quinone-2-carboxylic acid)으로의 변환을 촉매하는 제3 효소의 활성을 동시에 감소시킨다.

- [5] 최근, 동양권의 여성들은 백옥같이 하얗고 깨끗한 피부를 선호하며 이를 미의 중요한 기준으로 삼고 있기 때문에 피부 색소 이상 침착의 치료 및 미용 욕구 충족을 위한 미백제에 대한 개발이 활발히 이루어지고 있다.
- [6] 미백제의 개발에 있어서, 생성된 멜라닌 색소를 환원시켜 탈색하는 방법과 멜라닌 색소를 형성하는 효소인 티로시나아제의 활성을 억제하는 방법이 알려져 있다. 그러나 멜라닌 색소를 환원시키기 위해 사용되는 토코페롤이나 비타민류 등을 사용한 미백제는 멜라닌 색소의 탈색효과가 아주 작은 것으로 알려져 있다. 따라서 티로시나아제의 활성을 저해시킴으로써 멜라닌 색소의 생성을 억제하는 저해제가 주목받고 있다.
- [7] 종래의 화장품 분야에서는 미백 성분으로서, 예를 들면, 코지산(Kojic acid), 알부틴(Arbutin) 등과 같은 티로시나아제 효소 활성을 억제하는 물질, 하이드로퀴논(Hydroquinone), 비타민 C(L-Ascorbic acid) 및 이들의 유도체와 각종 식물 추출물이 사용되어 왔다. 그러나, 처방계 중에서의 안정성이 나빠 분해되어 착색되거나, 이취의 발생, 생체 레벨에서의 효능, 효과의 불분명 및 안전성 문제 등으로 그 사용이 제한되고 있는 실정이다. 또한, 코지산은 티로시나아제의 활성 부위에 존재하는 구리 이온을 흡착시켜 효소활성을 저해하지만, 화장품에 배합 시 불안정성, 피부 부작용의 문제 및 최근 동물실험 결과 간암을 유발한다고 밝혀져 화장품 원료로 사용이 중지되었다. 비타민 C 및 그 유도체는 산화가 잘되는 불안정성 때문에 화장품 원료로서 사용이 어려우며, 하이드로퀴논은 피부에 대한 미백효과는 탁월하지만 알레르기를 유발하는 성질, 멜라닌 생성 세포에 대한 독성, 피부의 영구 탈색화 등 피부에 대한 자극성이 높으며, 최근 발암성 물질로 규정되어 사용이 금지되어 각 나라별로 제한적인 농도만 허가하고 있다. 또한, 알부틴은 하이드로퀴논에 글루코피라노사이드(Glucopyranoside)가 결합된 유도체로 하이드로퀴논 사용 시 나타나는 부작용이 적으면서 인체에 대한 독성은 없이 멜라닌 색소의 합성을 억제하는 작용이 있어, 멜라닌 색소 침착이 증가되는 피부 질환의 치료제로서의 이용 가능성이 제시되었으나, 피부 효소에 의해 일부 분해되는 단점이 있다. 따라서, 소량으로도 효능이 우수하고 부작용이 적은 안전한 대체 미백제의 개발이 시급한 실정이다.
- [8] 그리고, 산소와 관련된 인체 내 독성물질을 활성산소종 (ROS: reactive oxygen species)이라고 하는데 이러한 ROS의 종류로는 슈퍼옥사이드 (superoxide), 히드록실 (hydroxyl), 페록실 (peroxyl), 알콕실 (alkoxyl), 히드로페록실 (hydroperoxyl)과 같은 자유라디칼 (유리기, free radical)과 히드로젠페록사이드 (hydrogen peroxide), 히포클로로스산 (hypochlorous acid), 오존 (ozone), 일중항 산소 (singlet oxygen), 퍼옥시나이트라이트 (peroxynitrite) 등과 같은 비자유라디칼 (비유리기, non free radical)이 있다.

- [9] 이 중에서 산소 독성 중 가장 많이 연구되어 왔고 중요한 역할을 하는 것은 슈퍼옥사이드 자유라디칼 (superoxide free radical, 활성산소 또는 유해산소)이다 (Fridorich L., Science, 201, pp175-180, 1978). 강한 산화제인 자유라디칼은 짝이 없는 전자이다. 자유라디칼은 다양한 생물체의 산화 환원 반응에서 생성되며, 식용유지의 변질 또는 여러 생체물질(지질, 단백질, 핵산, 탄수화물)에 산화적인 손상을 유발할 수 있으며 여러 단계를 거치게 되면서 결과적으로 돌연변이가 일어날 수 있다 (Yen GC et al., J. Agric. Food Chem., 43, pp27-32, 1995). 생체막 구성성분인 인지질의 불포화지방산은 활성산소종과 같은 자유라디칼에 의해 과산화 반응이 개시되며 또한 연쇄적으로 진행된다. 그러므로 자유라디칼에 의한 과산화반응은 세포막의 투과성을 항진시킬 뿐 아니라 전반적인 세포독성을 초래하여 노화현상이나 이에 따른 여러 가지 질환의 병리현상을 유도하여 발암과정에도 관여한다. 라디칼 작용은 산화적 스트레스와 관련된 질환인 아토피성 질환, 암, 고혈압, 심근경색, 동맥경화, 류머티스, 백내장, 파킨슨씨병 등 여러 가지 만성질환의 진행에 많은 영향을 주며 (DeSouza LC et al., Bioorg. Med. Cehm. Lett., 14, pp5859-5861, 2004), 면역계 기능을 약화시키는 요인으로 작용될 수 있다(Pike J et al., Int. J. Vitam. Nutr. Res., 65, pp117-120, 1995).
- [10] 따라서 산화적 손상으로부터 예방하기 위한 대체 물질의 항산화적인 평가는 매우 활발하게 연구되고 있다. 항산화제는 산소를 제거하거나 흡수하는 것이 아니라 자유라디칼과 반응함으로써 특정 비타민류와 필수 아미노산등의 손실을 최소화 하거나, 유지 제품의 산패를 지연 또는 방지하는 목적으로 사용된다. 식품 또는 의약품 등에 많이 사용되는 합성 항산화제로는 부틸화 하이드록시아니솔 (BHA, Butylated hydroxyanisole), 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT, Butylated hydroxytoluene), 프로필 갈레이트 (PG, Propyl galate), 터셔리부틸 하이드로퀴논 (TBHQ, Tertiary butyl hydroquinone) 등이 있으나, 이들을 실험동물에 고농도로 투여할 경우에는 간 비대증이 유발되거나 발암성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 특히 부틸화 하이드록시톨루엔은 여러 연구 결과를 통하여 실험동물의 간에서 마이크로솜 효소 활성 (microsomal enzyme activity)을 증가시킨다는 것이 알려지면서, 이들 폐놀계 합성 항산화제의 안전성에 대하여 논란이 제기되어 현재에는 그 사용량이 법적으로 규제되어 있다(Brannen AL, J. Amer. Oil Chem. Soc., 52, pp59-63, 1975 ; Ito N et al., J. Natl. Cancer Inst., 70, p343, 1983 ; Chan KM et al., J. Food. Sci., 58, pp1-4, 1993). 이에 따라 항산화 효과가 높으면서 안전하고 경제적인 식물기원의 천연 항산화제를 개발하고자 하는 많은 연구가 기대 속에 이루어지고 있다(Larson RA, Phytochemistry, 27, pp969-978, 1988). 최근 천연물을 대상으로 한 연구가 활발히 수행되면서 천연물에 함유되어 있는 2차 대사산물이 생리활성물질로서 주요 관심사가 되고 있으며 특히, 항산화성 물질에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 현재까지 알려진 천연 항산화 물질로는 토코페롤 (tocopherol)류,

플라보노이드 (flavonoid)류, 고시폴(gossypol), 세사몰 (sesamol), 오리자놀 (oryzanol) 및 비타민 C 등을 들 수 있다(Huson B et al., Food Chem., 19, pp537-541, 1987 ; Frankel, E.N. Food Chem., 57, p51, 1996 ; Giese J, Food Technol., 5, pp73-81, 1996 ; Pszczola DE, Food Tech., 55, pp51-59, 2001). 이 중 토코페롤 (tocopherol)과 L-아스코르브산 (L-ascorbic acid)이 천연 항산화제로 선호되고 있는데, 그중 토코페롤은 안전성이 높으나 단독으로는 산화반응 저지 능력이 낮으며(Halliwell B et al., FASEB J., 2, pp2867-2870, 1988) 가격이 비싸다는 단점이 있다.

- [11] 한편, 퍼옥시좀(Peroxisome)은 이러한 대사기능 이상의 원인이 되는 세포 내 소기관 중 하나로서, 산소, 포도당, 지질 및 호르몬의 대사에 있어 중요한 역할을 하며, 세포 증식 및 분화의 조절, 염증 매개체들의 조절에도 폭 넓게 영향을 미친다. 또한 퍼옥시좀은 지질대사와 포도당대사를 통하여 인슐린 감수성뿐만 아니라 세포막과 비만세포의 형성에 영향을 주고, 산화적 스트레스에 영향을 주어 노화 및 종양 발생(tumorigenesis)에 있어서 중요한 역할을 한다. 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor : PPAR)는 리간드(ligand) 결합에 의해 유전자 발현을 조절하는 핵 수용체(nuclear receptors) 중 하나로서, 여러 가지 지방산이 내인성 리간드(endogenous ligand)로 작용한다. 현재 밝혀진 PPAR은 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 알파(PPAR α), 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 베타(PPAR β/δ) 및 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ)의 세 가지이다.

- [12] PPAR α 는 주로 혈관벽, 간, 심장, 근육, 신장 및 갈색 지방조직 등에서 발견되며, 작용제(agonist)인 피브레이트(fibrate)류와 함께 동맥경화증을 예방하거나 발병을 지연시키고 지방 산화 축진을 통한 항비만 작용을 한다. PPAR β 또는 PPAR δ 는 피부, 뇌 또는 지방 조직에서 많이 발견되며, 콜레스테롤 역수송, 유수화(myelination) 및 상처 회복에 관여하고, 지방산 대사와 에너지 생체항상성(homeostasis)에 중요한 조절자로서 작용한다. PPAR γ 는 지방 조직에서 가장 많이 발견되고, 그 밖에 혈관 내피, 대식세포, 췌장의 β 세포에서 발견되며, 지방세포의 분화를 조절하고 전신 지질 항상성에 결정적인 역할을 한다. PPAR γ 의 전체적 또는 부분적 활성화 화합물은 지방 세포의 분화를 억제하여 비만을 효과적으로 치료할 수 있으며, 부분적 활성화 화합물은 비만 치료뿐 아니라 고혈당증의 치료에 효과적이다. 이와 같이 PPAR의 작용에 의해 조절되는 각종 질환들의 예방 및 치료를 위해 PPAR의 활성을 보다 효과적으로 조절할 수 있는 새로운 화합물에 대한 필요성이 제기되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명의 목적은 피부미백 활성을 갖는 신규 화합물을 제공하는 데에 있다.
- [14] 또한, 본 발명의 다른 목적은 항산화 활성을 갖는 신규 화합물을 제공하는 데에 있다.

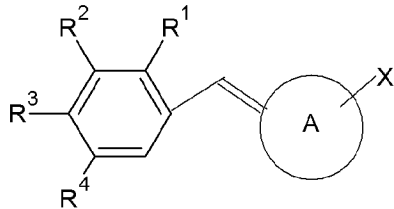
- [15] 또한, 본 발명의 또다른 목적은 PPAR 활성을 갖는 신규 화합물을 제공하는 데에 있다.

과제 해결 수단

- [16] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다:

[17] [화학식 1]

[18]

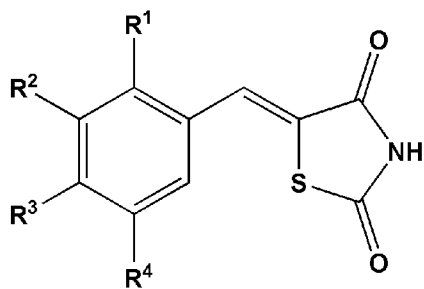


- [19] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4 알콕시, 할로젠, 아세톡시 또는 벤질옥시 중 어느 하나이고, X는 H, 페닐 또는 C1 내지 C4 알킬 중 어느 하나이며, A는 방향족 또는 헤테로고리환 중 어느 하나로서, 티아졸리딘-2,4-디온, 피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 피롤리딘-2,5-디온, 2-티옥소다하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온, 2-티옥소티아졸리딘-4-온, 2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온, 2-메틸옥사졸-5(4H)-온, 2-티옥소이미다졸리딘-4-온, 2-이미노티아졸리딘-4-온 및 2-페닐옥사졸-5(4H)-온으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

- [20] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[21] [화학식 2]

[22]

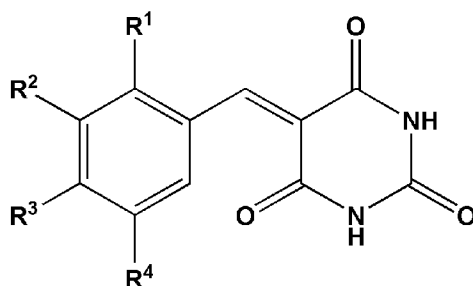


- [23] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

- [24] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[25] [화학식 3]

[26]

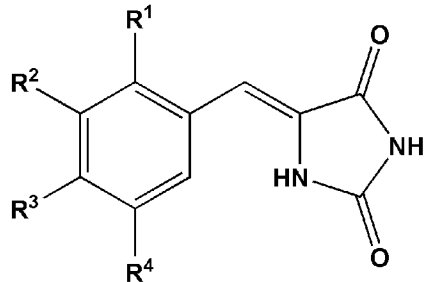


[27] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[28] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물일 수 있다:

[29] [화학식 4]

[30]

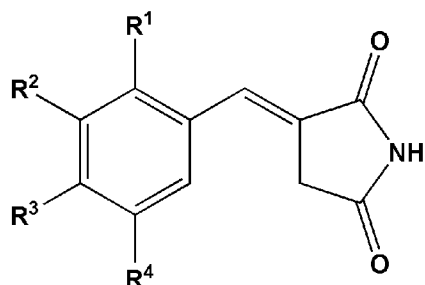


[31] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 브롬 중 어느 하나일 수 있다.

[32] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물일 수 있다:

[33] [화학식 5]

[34]

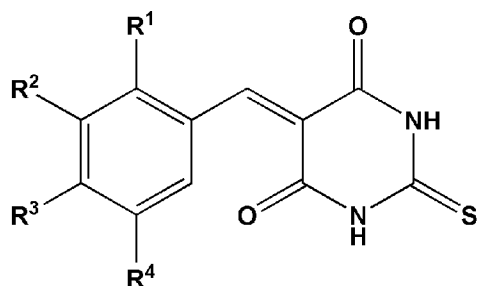


[35] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[36] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[37] [화학식 6]

[38]

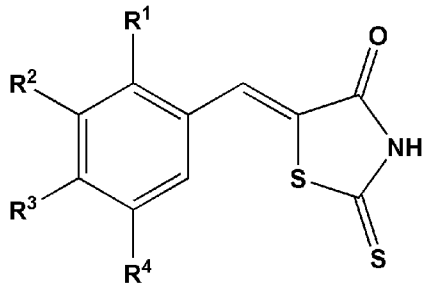


[39] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[40] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 7로 표시되는 화합물일 수 있다:

[41] [화학식 7]

[42]

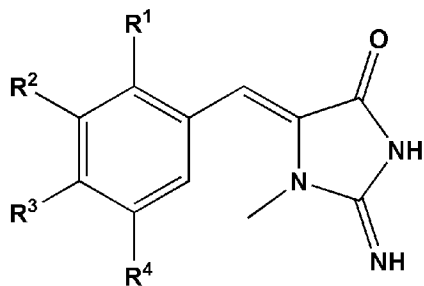


[43] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[44] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물일 수 있다:

[45] [화학식 8]

[46]

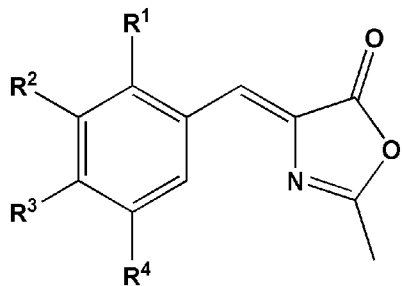


[47] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[48] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 9로 표시되는 화합물일 수 있다:

[49] [화학식 9]

[50]

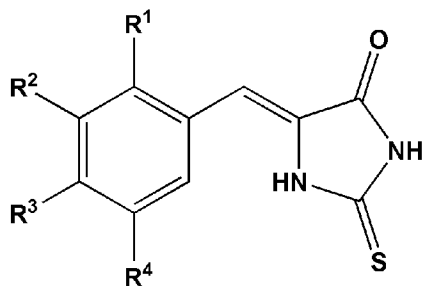


[51] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시, 아세톡시 또는 브롬 중 어느 하나일 수 있다.

[52] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 10로 표시되는 화합물일 수 있다:

[53] [화학식 10]

[54]

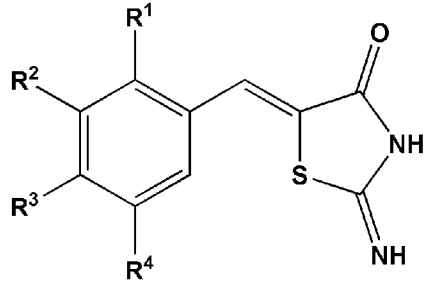


[55] 상기 식에서, R^1 내지 R^4 는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[56] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 11로 표시되는 화합물일 수 있다:

[57] [화학식 11]

[58]

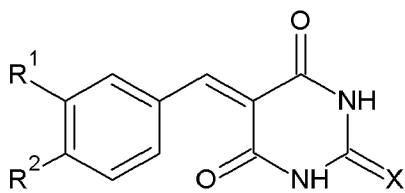


[59] 상기 식에서, R^1 내지 R^4 는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[60] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 12로 표시되는 화합물일 수 있다:

[61] [화학식 12]

[62]

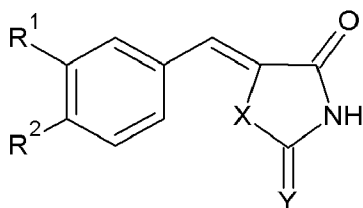


[63] 상기 식에서, R^1 내지 R^2 는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 O 또는 S 중 어느 하나일 수 있다.

[64] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 13으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[65] [화학식 13]

[66]

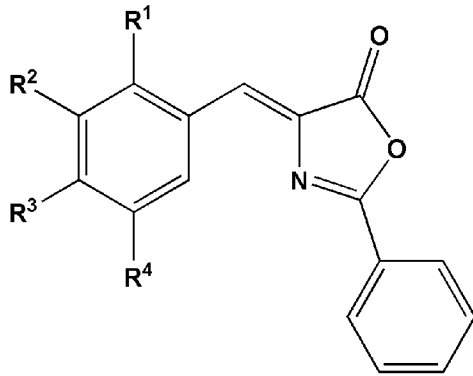


[67] 상기 식에서, R^1 내지 R^2 는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 S, CH_2NH 또는 NCH_3 중 어느 하나이고, Y는 O, S 또는 NH 중 어느 하나일 수 있다.

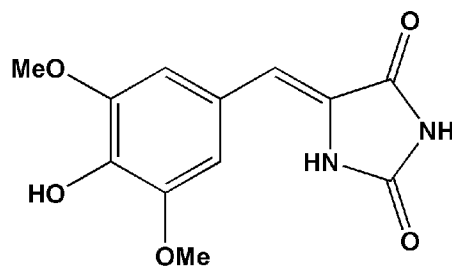
[68] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 14로 표시되는 화합물일 수 있다:

[69] [화학식 14]

[70]



- [71] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 아세톡시 중 어느 하나일 수 있다.
- [72] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 15로 표시되는 화합물일 수 있다:
- [73] [화학식 15]
- [74]



발명의 효과

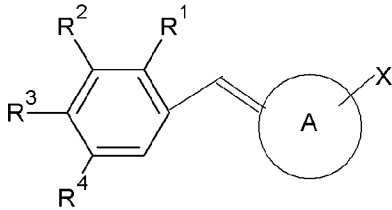
- [75] 본 발명에 따른 화합물들은 티로시나아제를 억제하는 피부미백 활성을 지니므로 피부미백용 약학조성물 또는 화장품에 유용하게 사용될 수 있고, 항산화 활성을 지니므로 피부노화 등의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 또한 PPAR 활성 특히, PPAR α 및 PPAR γ 활성을 지니므로 비만, 대사성 질환 또는 심혈관계 질환을 예방하고 치료하는 데에 유용한 약학조성물 또는 건강식품으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [76] 도 1 내지 도 3은 본 발명에 따른 화합물의 항산화 활성을 나타낸 것이고,
- [77] 도 4 내지 도 6은 본 발명에 따른 화합물의 티로시네이즈 억제 활성을 나타낸 것이고,
- [78] 도 7은 본 발명에 따른 화합물의 PPAR α 증진 활성을 나타낸 것이고,
- [79] 도 8은 본 발명에 따른 화합물의 PPAR γ 증진 활성을 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [80] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다:
- [81] [화학식 1]
- [82]

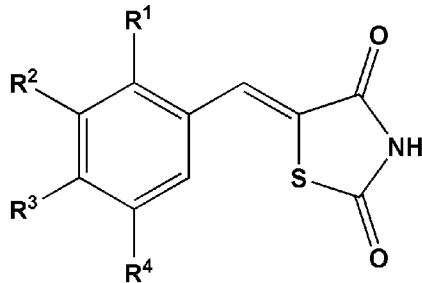


- [83] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4 알콕시, 할로젠, 아세톡시 또는 벤질옥시 중 어느 하나이고, X는 H, 페닐 또는 C1 내지 C4 알킬 중 어느 하나이며, A는 방향족 또는 헤테로고리환 중 어느 하나로서, 티아졸리딘-2,4-디온, 피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 피롤리딘-2,5-디온, 2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온, 2-티옥소티아졸리딘-4-온, 2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온, 2-메틸옥사졸-5(4H)-온, 2-티옥소이미다졸리딘-4-온, 2-이미노티아졸리딘-4-온 및 2-페닐옥사졸-5(4H)-온으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[84] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[85] [화학식 2]

[86]



- [87] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

- [88] 보다 상세하게는, 상기 화학식 2의 화합물은
 (Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 1);
 (Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 2);
 (Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 3);
 (Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 4);
 (Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 5);
 (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 6);
 (Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 7);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 8);

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 9);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 10);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 11);

(Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 12); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

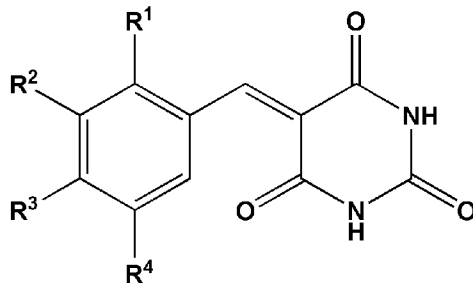
[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 13)으로

이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 하나일 수 있다.

[89] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[90] [화학식 3]

[91]



[92] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[93] 보다 상세하게는, 상기 화학식 3의 화합물은

5-(4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 14);

5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 15);

5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 16);

5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 17);

5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 18);

5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 19);

5-(4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Methoxybenzylidene)

pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 20);

5-(3,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 21);

5-(2,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 22);

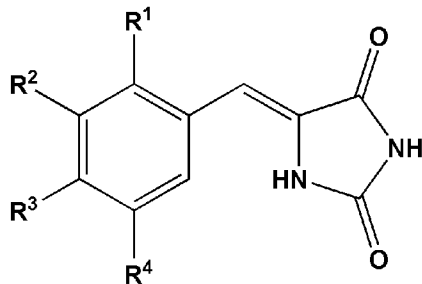
5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 23); 및

5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 24)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 하나일 수 있다.

[94] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물일 수 있다:

[95] [화학식 4]

[96]



[97] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 브롬 중 어느 하나일 수 있다.

[98] 보다 상세하게는, 상기 화학식 4의 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 25);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 26);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 27);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 28);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 29);

(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 30);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 31);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 32);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 33);

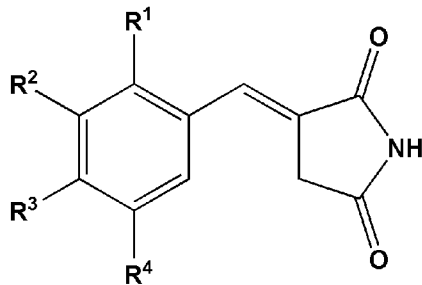
(Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 34); 및

(Z)-5-(3-브로모-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Bromo-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 35)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 하나일 수 있다.

[99] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물일 수 있다:

[100] [화학식 5]

[101]



[102] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[103] 보다 상세하게는, 상기 화학식 5의 화합물은

(E)-3-(4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 36);

(E)-3-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 37);

(E)-3-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 38);

(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 39);

(E)-3-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온(화합물

40)[(E)-3-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 40);

(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 41);

(E)-3-(4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 42);

(E)-3-(3,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 43);

(E)-3-(3,5-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,5-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 44);

(E)-3-(2,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)

pyrrolidine-2,5-dione](화합물 45);

(E)-3-(2-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 46);

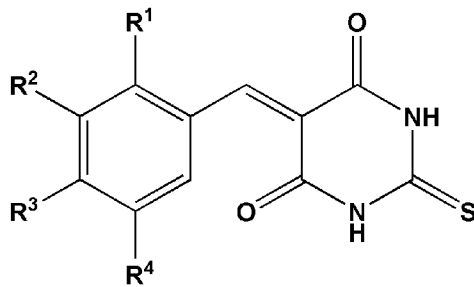
(E)-3-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 47); 및

(E)-3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 48)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[104] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[105] [화학식 6]

[106]



[107] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[108] 보다 상세하게는, 상기 화학식 6의 화합물은

5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 49);

5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 50);

5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 51);

5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 52);

5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 53);

5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 54);

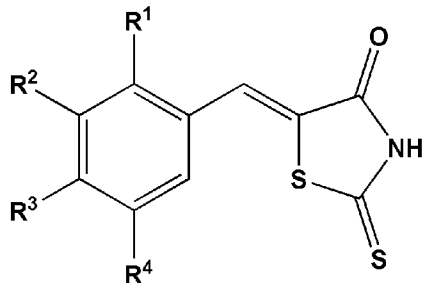
5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 55);

xybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 55);
 5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 56);
 5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 57);
 5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 58);
 2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 59); 및
 5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 60)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[109] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 7로 표시되는 화합물일 수 있다:

[110] [화학식 7]

[111]



[112] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[113] 보다 상세하게는, 상기 화학식 7의 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 61);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 62);

(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 63);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 64);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 65);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 66);

(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene

-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 67);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 68);

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 69);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 70);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 71);

(Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)thiazolidine-4-one](화합물 72); 및

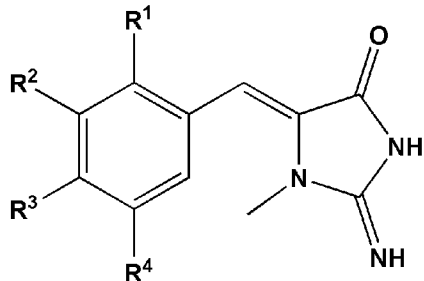
(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 73)으로

이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[114] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물일 수 있다:

[115] [화학식 8]

[116]



[117] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

[118] 보다 상세하게는, 상기 화학식 8의 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 74);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 75);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 76);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 77);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물

78);

(Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 79);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 80);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 81);

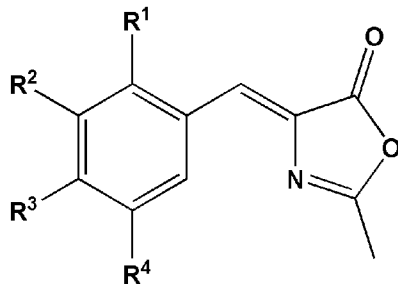
(Z)-2-이미노-1-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-1-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 82); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 82a)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[119] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 9로 표시되는 화합물일 수 있다:

[120] [화학식 9]

[121]



[122] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시, 아세톡시 또는 브롬 중 어느 하나일 수 있다.

[123] 보다 상세하게는, 상기 화학식 9의 화합물은

(Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl

acetate](화합물 83); (Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 84);

(Z)-3-하이드록시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 85);

(Z)-2-메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 86);

(Z)-2-에톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 87);

(Z)-2-메톡시-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 88);

(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 89);

(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 90);

(Z)-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,3-페닐렌

디아세테이트[(Z)-5-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,3-phenylene diacetate](화합물 91);

(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 92);

(Z)-4-(2-하이드록시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2-Hydroxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 93);

(Z)-2-메틸-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 94);

(Z)-2,6-디메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 95);

(Z)-2-브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Bromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 96); 및

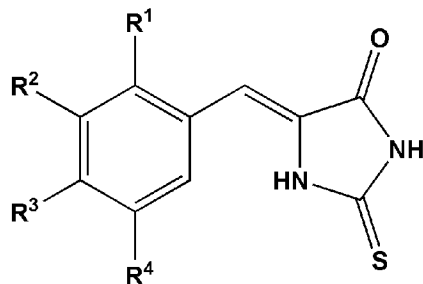
(Z)-2,6-디브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2,6-Dibromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 97)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[124] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 10로 표시되는 화합물일 수 있다:

[125] [화학식 10]

[126]



[127] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

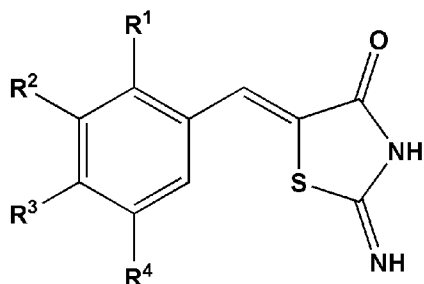
[128] 보다 상세하게는, 상기 화학식 10의 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 98);
 (Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 99);
 (Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 100);
 (Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 101);
 (Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온(화합물 102)(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one(화합물 102);
 (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 103);
 (Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 104);
 (Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 105);
 (Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 106);
 (Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 107);
 (Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 108);
 (Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 109); 및
 (Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 110)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[129] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 11로 표시되는 화합물일 수 있다:

[130] [화학식 11]

[131]



[132] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지

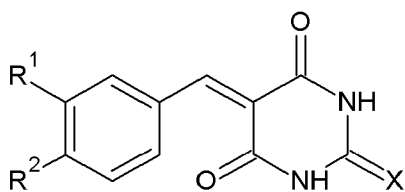
C4의 알콕시 중 어느 하나일 수 있다.

- [133] 보다 상세하게는, 상기 화학식 11의 화합물은
 (Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 111);
 (Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 112);
 (Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 113);
 (Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 114);
 (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 115);
 (Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 116);
 (Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 117);
 (Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 118);
 (Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 119);
 (Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 120);
 (Z)-2-이미노-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 121); 및
 (Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 122)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

- [134] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 12로 표시되는 화합물일 수 있다:

- [135] [화학식 12]

- [136]



- [137] 상기 식에서, R¹ 내지 R²는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 O 또는 S 중 어느 하나일 수 있다.

- [138] 보다 상세하게는, 상기 화학식 12의 화합물은
 5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione]

ylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 123);

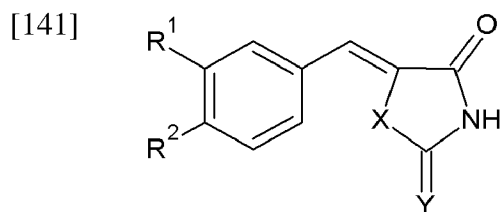
5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)-2-티옥소다하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 124);

5-(3-(벤질옥시)벤질리텐)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 132); 및

5-(3-(벤질옥시)벤질리텐)-2-티옥소다하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 133)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[139] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 13으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[140] [화학식 13]



[142] 상기 식에서, R¹ 내지 R²는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 S, CH₂, NH 또는 NCH₃ 중 어느 하나이고, Y는 O, S 또는 NH 중 어느 하나일 수 있다.

[143] 보다 상세하게는, 상기 화학식 13의 화합물은
 (Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 125);
 (Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 126);
 (E)-3-(4-(벤질옥시)벤질리텐)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 127);
 (Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 128);
 (E/Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(E/Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 129);
 (Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 130);
 (Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리텐)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 131);
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리텐)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 134);
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리텐)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 135);

(E)-3-(3-(벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 136);

(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 137);

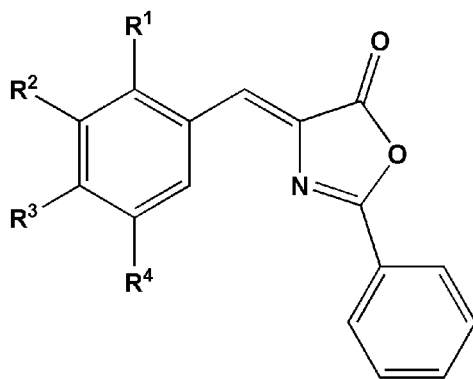
(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 138); 및

(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 139)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[144] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 14로 표시되는 화합물일 수 있다:

[145] [화학식 14]

[146]



[147] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 아세톡시 중 어느 하나일 수 있다.

[148] 보다 상세하게는, 상기 화학식 14의 화합물은

(Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl

acetate](화합물 140); (Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 141);

(Z)-3-하이드록시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 142);

(Z)-2-메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 143);

(Z)-2-에톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 144);

(Z)-2-메톡시-5-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 145);

(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 146);

(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 147);

(Z)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 148);

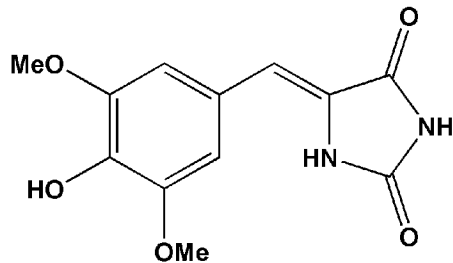
(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 149); 및

(Z)-2,6-디메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 150)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[149] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 15로 표시되는 화합물일 수 있다:

[150] [화학식 15]

[151]



[152] 본 발명에 따른 화합물은 약제학적으로 허용가능한 이들의 염의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 약제학적으로 허용가능한 이들의 염으로는 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염 및 캄페르술폰산염으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[153] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 약학조성물 또는 화장품조성물일 수 있다.

[154] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 항산화용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 약학조성물 또는 건강식품일 수 있다.

[155] 상기 산화 관련 질환은 피부노화, 피부색소침착증, 주름, 건선 또 습진 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[156] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하며, 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(Peroxisome Proliferator-activated Receptor: PPAR)의 작용에 의해 조절되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 약학조성물 또는 건강식품일 수 있다.

- [157] 상기 PPAR은 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 알파(PPAR α) 또는 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ)일 수 있으며, 상기 질환은 비만, 대사성 질환 또는 심혈관계 질환 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [158] 상기 대사성 질환은 고지질혈증, 당뇨병증, 고인슐린혈증, 고요산혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 대사증후군(Syndrome X) 및 내피기능장애 중에서 선택된 어느 하나일 수 있으며, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 응집전 상태(Precoagulant state), 이상 지질혈증 및 아테롬성 경화증성 질환 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [159] 상기 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [160] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [161] 본 발명에 따른 약학조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [162] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다.
- [163] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [164] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [165] 본 발명에 따른 약학조성물의 유효성분인 화합물의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 질환에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.

- [166] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [167] 상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [168] 본 발명에 따른 화합물은 50% 치사량(LC₅₀)이 2 g/kg 이상으로 안정성이 확보된 것으로서, 본 발명의 약학조성물에 사용할 수 있다.
- [169] 또한, 상기 화장료 조성물은 유효성분인 본 발명에 따른 화합물 외에 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함할 수 있다.
- [170] 상기 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 썬 크림, 유연 화장수, 수렴 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.
- [171] 상기 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [172] 상기 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로폴루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [173] 상기 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해 화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [174] 상기 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [175] 또한, 상기 건강식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강식품은 유효성분인 본 발명에 따른 화합물 이외에 다른

식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

- [176] 상기 건강식품에 함유된 화합물의 유효용량은 상기 약학조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다.

- [177] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.

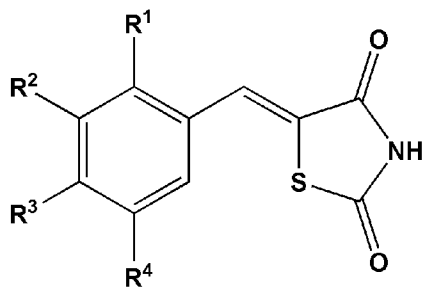
발명의 실시를 위한 형태

- [178] 이하, 하기 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

- [179] <실시예 1> 화합물 1 내지 13 합성

- [180] 하기 표 1은 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 화합물 1-13의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

- [181]



- [182] 표 1

[Table 1]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	H	OH	H
2	H	OH	OH	H
3	OH	H	OH	H
4	H	OMe	OH	H
5	H	OEt	OH	H
6	H	OH	OMe	H
7	H	H	OMe	H
8	H	OMe	OMe	H
9	H	OH	H	OH
10	OMe	H	OMe	H
11	OH	H	H	H
12	H	OMe	OMe	OMe
13	H	OMe	OH	OMe

[183] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[184] (Z)-5-(치환된 벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 유도체인 화합물 1 내지 13은 다음과 같이 합성하였다. 즉, 에탄올 (4 mL) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (substituted benzaldehyde) (1.44 ~ 2.60 mmol) 및 티아졸리딘-2,4-디온 (thiazolidine-2,4-dione) (0.7 ~ 1.2 당량(eq.))의 현탁액에 피페리딘 (piperidine) (0.3 (eq))을 첨가하였고, 상기 반응 혼합물을 환류시켰다. 온도가 에탄올의 끓는점에 도달하기 전에, 상기 반응 혼합물은 일반적으로 깨끗한 용액이 되었다. 환류하는 동안, 침전물이 형성되었고, 냉각 후에 침전물을 여과하였다. 상기 반응에 사용된 벤즈알데히드의 특성을 고려하여, 여과 케이크(filter cake)를 에탄올(ethanol) 및/또는 메틸렌 클로라이드 (methylene chloride) 및/또는 물로 세정하여 목적 생성물을 얻었다 (수율: 24 ~ 79.2%).

[185] 한편, (Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(2,4-dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 3)의 경우, 추가적인 플래시 실리카 겔 칼럼(flash silica gel column) 크로마토그래피를 수행하여 더 순수한 목표 화합물을 얻었다.

[186] <실시예 1-1> (Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 1) 합성

[187] 노란색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 67%; 녹는점, 299.1-299.7 °C; ¹H

- NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.43(d, 2H, J=8.5Hz), 6.89(d, 2H, J=8.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.2, 160.6, 133.0, 133.0, 124.6, 119.6, 117.0; LRMS(ES) m/z 220(M-H)⁻.
- [188] <실시예 1-2> (Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 2) 합성
- [189] 녹황색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 79.2%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.61 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H, J=2.0Hz), 6.92(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.84(d,1H, J=8.4Hz); ¹³C NMR(100MHz, CD₃OD) δ 168.8, 168.3, 148.6, 145.9, 133.5, 125.3, 124.2, 119.2, 116.3, 115.7; LRMS(ES) m/z 236(M-H)⁻.
- [190] <실시예 1-3> (Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 3) 합성
- [191] 농황색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 45.4%; 녹는점, 169.4-171.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (br s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 10.13 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H, J=8.8Hz), 6.38(d, 1H, J=2.4Hz), 6.36(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 168.5, 162.3, 160.0, 130.6, 128.0, 117.6, 112.3, 109.0, 103.2; LRMS(ES) m/z 236(M-H)⁻.
- [192] <실시예 1-4> (Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 4) 합성
- [193] 노란색 고체; 반응시간, 18 시간; 수율, 43%; 녹는점, 226.0-226.7 °C; ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.07 (dd, 1 H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.90 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 3.91 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 168.5, 168.2, 149.6, 148.3, 133.3, 125.3, 124.7, 119.6, 115.7, 113.2, 55.2; LRMS(ES) m/z 250(M-H)⁻.
- [194] <실시예 1-5> (Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 5) 합성
- [195] 녹황색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 29%; 녹는점, 207.1-208.5 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (br s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H, J=2.0Hz), 7.02(dd, 1H, J=2.4, 8.4Hz), 6.90(d, 1H, J=8.0Hz), 4.04(q, 2H, J=7.2Hz), 1.33(t, 3H, J=7.2Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.1, 150.4, 147.8, 133.3, 125.1, 124.9, 119.9, 117.0, 116.0, 64.7, 15.3; LRMS(ES) m/z 264(M-H)⁻.
- [196] <실시예 1-6> (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 6) 합성
- [197] 녹황색 고체; 반응시간, 20 시간; 수율, 53%; 녹는점, 254.0-257.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (br s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.06~7.01 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.1, 150.7, 147.6, 132.9, 126.4, 124.1, 120.7, 116.6, 113.2, 56.4; LRMS(ES) m/z 250(M-H)⁻.
- [198] <실시예 1-7> (Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

- [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 7) 합성
- [199] 황녹색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 33%; 녹는점, 217.6-218.3 °C; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1 H), 7.50 (d, 2 H, J=8.4Hz), 7.04(d, 2H, J=8.8Hz), 3.84(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.1, 161.7, 132.8, 132.5, 126.2, 121.0, 115.6, 56.2; LRMS(ES) m/z 234(M-H)⁻.
- [200] <실시예 1-8> (Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 8) 합성
- [201] 연한 노란색 고체; 반응시간, 23 시간; 수율, 20.4%; 녹는점, 214.9-216.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (br s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H, J=8.5Hz), 7.11(d, 1H, J=8.5Hz), 3.81(s, 3H), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.2, 151.5, 149.6, 132.8, 126.4, 124.4, 121.3, 114.0, 112.8, 56.4, 56.2; LRMS(ES) m/z 264(M-H)⁻.
- [202] <실시예 1-9> (Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 9) 합성
- [203] 회색 고체; 반응시간, 9 시간; 수율, 24%; 녹는점, 288.4-290.2 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1 H), 9.62 (s, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 6.43 (d, 2 H, J=1.5Hz), 6.31(t, 1H, J=1.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.8, 168.2, 159.6, 135.2, 132.9, 123.9, 108.7, 105.6; LRMS(ES) m/z 236(M-H)⁻.
- [204] <실시예 1-10>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 10) 합성
- [205] 노란색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 39.6%; 녹는점, 254.7-255.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (br s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.69(d, 1H, J=8.5Hz), 6.68(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.9, 168.2, 163.7, 160.5, 130.7, 127.1, 120.6, 114.9, 107.2, 99.3, 56.6, 56.3; LRMS(ES) m/z 264(M-H)⁻.
- [206] <실시예 1-11> (Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 11) 합성
- [207] 노란색 고체; 반응시간, 21 시간; 수율, 37.1%; 녹는점, 254.7-255.9 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H, J=7.5Hz), 7.31(t, 1H, J=8.0Hz), 6.97(d, 1H, J=8.0Hz), 6.95(t, 1H, J=7.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.8, 168.2, 157.9, 132.9, 129.0, 127.7, 122.6, 120.6, 120.4, 116.8; LRMS(ES) m/z 220(M-H)⁻.
- [208] <실시예 1-12> (Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
[(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 12) 합성
- [209] 노란색 고체; 반응시간, 42 시간; 수율, 38.1%; 녹는점, 179.1-181.0 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 3.68 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.5, 168.0, 153.9, 140.1, 132.7,

129.2, 123.2, 108.2, 60.9, 56.7; LRMS(ES) m/z 294(M-H).

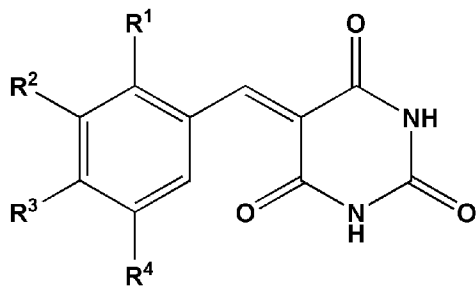
[210] <실시예 1-13> (Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 13)
합성

[211] 노란색 고체; 반응시간, 42 시간; 수율, 47.1%; 녹는점, 248.0-249.9 °C; ¹H
NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (br s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.85 (s, 2
H), 3.78 (s, 6 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 168.0, 148.9, 139.3, 133.6,
123.9, 120.2, 108.7, 56.7; LRMS(ES) m/z 280(M-H).

[212] <실시예 2> 화합물 14 내지 24 합성

[213] 하기 표 2는 5-(치환된 벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온 유사체
[5-(substituted benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione analog] 화합물
14-24의 치환 패턴을 설명하기 것이다.

[214]



[215] 표 2

[Table 2]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
14	H	H	OH	H
15	H	OH	OH	H
16	OH	H	OH	H
17	H	OMe	OH	H
18	H	OEt	OH	H
19	H	OH	OMe	H
20	H	H	OMe	H
21	H	OMe	OMe	H
22	OMe	H	OMe	H
23	H	OMe	OMe	OMe
24	H	OMe	OH	OMe

[216] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[217] 5-(치환된 벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온 유사체 [5-(substituted

benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione analog] 화합물인 화합물 14 내지 24는 다음과 같이 합성하였다. 즉, EtOH (4 mL) 및 H₂O(4mL) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (benzaldehyde) (1.44 ~ 2.60 mmol) 및 바르비투르산(barbituric acid) (0.7 ~ 1.2 당량(eq.))의 현탁액을 80 °C로 가열하였다. 상기 반응 온도가 80 °C에 도달하기 전에, 대부분의 경우 상기 반응 혼합물은 깨끗한 용액이 되었다. 그런데, 가열을 더 하는 동안 (1~18 시간), 침전물이 형성되었고, 냉각 후에 침전물을 여과하였다. 상기 남아있는 치환된 벤즈알데히드의 특성을 고려하여, 여과 케이크를 에탄올(ethanol) 및/또는 메틸렌 클로라이드 (methylene chloride) 및 물로 세정하여 목적 생성물을 얻었다(수율: 60.3~99.3%).

[218] <실시예 2-1>

5-(4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 14) 합성

[219] 노란색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 82.6%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H), 8.29 (d, 2 H, J=8.8Hz), 8.17(s, 1H), 6.84(d, 2H, J=8.8Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 163.7, 163.0, 156.1, 150.9, 139.0, 124.4, 116.2, 114.9; LRMS(ES) m/z 231(M-H)⁻.

[220] <실시예 2-2>

5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 15) 합성

[221] 오렌지색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 99.3%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (br s, 2 H), 9.76 (br s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H, J=8.0Hz), 6.83(d, 1H, J=7.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.9, 162.9, 156.7, 153.0, 150.9, 145.5, 132.0, 124.9, 122.0, 116.0, 114.3; LRMS(ES) m/z 247(M-H)⁻.

[222] <실시예 2-3>

5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 16) 합성

[223] 노란색 고체; 반응시간, 10 시간; 수율, 60.3%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, D₂O+NaOH) δ 8.07 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.44(dd, 1H, J=2.0, 9.0Hz), 6.24(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 168.5, 166.7, 162.2, 157.2, 156.8, 145.7, 134.0, 116.5, 113.1, 109.8, 103.3; LRMS(ES) m/z 247(M-H)⁻.

[224] <실시예 2-4>

5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 17) 합성

[225] 농황색 고체; 반응시간, 18 시간; 수율, 97%; 녹는점, 288.6-290.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H, J=2.0Hz), 8.18(s, 1H), 7.77(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.86(d, 1H, J=8.4Hz), 3.79 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 163.2, 156.6, 153.7, 150.9, 147.6, 133.2,

- 124.9, 118.6, 116.0, 114.6, 56.2; LRMS(ES) m/z 261(M-H)⁺.
- [226] <실시예 2-5>
5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 18) 합성
- [227] 오렌지색 고체; 반응시간, 15 시간; 수율, 77%; 녹는점, 244.7-246.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.90(d, 1H, J=8.5Hz), 4.08(q, 2H, J=7.0Hz), 1.36(t, 3H, J=7.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 163.1, 156.6, 154.0, 150.8, 146.8, 133.2, 124.9, 119.7, 116.1, 114.6, 64.5, 15.2; LRMS(ES) m/z 275(M-H)⁺.
- [228] <실시예 2-6>
5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 19) 합성
- [229] 농황색 고체; 반응시간, 17 시간; 수율, 93%; 녹는점, 279.3-281.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1 H), 11.13 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H, J=8.5Hz), 7.03(d, 1H, J=9.0Hz), 3.87(s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 164.7, 162.8, 156.2, 153.6, 150.9, 146.4, 131.0, 126.1, 121.1, 115.7, 112.0, 56.4; LRMS(ES) m/z 261(M-H)⁺.
- [230] <실시예 2-7>
5-(4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 20) 합성
- [231] 노란색 고체; 반응시간, 13 시간; 수율, 93%; 녹는점, 292.4-294.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1 H), 11.14 (s, 1 H), 8.33 (d, 2 H, J=9.2Hz), 8.21(s,1H), 7.02(d, 2H, J=8.8Hz), 3.83(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.6, 164.1, 162.8, 155.6, 150.9, 138.1, 125.8, 116.2, 114.6, 56.4; LRMS(ES) m/z 245(M-H)⁺.
- [232] <실시예 2-8>
5-(3,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 21) 합성
- [233] 노란색 고체; 반응시간, 9 시간; 수율, 96.6%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1 H), 11.15 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H, J=2.0Hz), 8.21(s, 1H), 7.86(dd, 1H, J=2.0,8.4Hz), 7.07(d, 1H, J=8.4Hz), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.7, 163.0, 156.1, 154.3, 150.9, 148.5, 132.4, 125.9, 117.4, 115.9, 111.8, 56.5, 56.1; LRMS(ES) m/z 275(M-H)⁺.
- [234] <실시예 2-9>
5-(2,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 22) 합성
- [235] 오렌지색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 97%; 녹는점, 291.1-291.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H,

J=8.5Hz), 6.63(d, 1H, J=2.0Hz), 6.61(dd, 1H, J=2.0,9.0Hz), 3.90(s, 3H), 3.87(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.5, 164.8, 163.1, 162.8, 150.9, 149.7, 136.1, 115.3, 114.9, 106.5, 98.1, 56.9, 56.5; LRMS(ES) m/z 275(M-H)⁻.

[236] <실시예 2-10>

5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 23) 합성

[237] 노란색 고체; 반응시간, 1 시간; 수율, 84.0%; 녹는점, 274.8-275.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 3.75 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.4, 162.8, 155.9, 152.6, 150.8, 142.6, 128.2, 117.9, 113.3, 61.0, 56.7; LRMS(ES) m/z 305(M-H)⁻.

[238] <실시예 2-11>

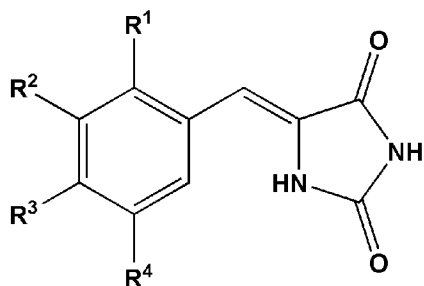
5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 24) 합성

[239] 오렌지색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 99.4%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 9.97 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 3.82 (s, 6 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 164.8, 163.2, 157.0, 150.9, 147.8, 143.1, 123.5, 114.9, 114.6, 56.7; LRMS(ES) m/z 291(M-H)⁻.

[240] <실시예 3> 화합물 25 내지 35 합성

[241] 하기 표 3은 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온 유사체[(Z)-5-(substitutedbenzylidene)imidazolidine-2,4-dione derivative] 화합물 25-35의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[242]



[243] 표 3

[Table 3]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
25	H	H	OH	H
26	H	OH	OH	H
27	H	OMe	OH	H
28	H	OEt	OH	H
29	H	OH	OMe	H
30	H	H	OMe	H
31	H	OMe	OMe	H
32	OMe	H	OMe	H
33	OH	H	H	H
34	H	OMe	OMe	OMe
35	H	Br	OH	H

[244] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[245] (Z)-5-(치환된 벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온

유사체[(Z)-5-(substitutedbenzylidene)imidazolidine-2,4-dione derivative] 화합물 25 - 28, 30 - 31, 33 및 35의 합성은 다음과 같이 수행하였다. 즉, 피페리딘 (1 mL/4 mmol의 벤즈알데히드) 용액에서 치환된 벤즈알데히드 (2.42 ~ 7.70 mmol) 및 히단토인 (hydantoin) (1.1 당량(eq.))의 현탁액을 30분 내지 8 시간동안 환류 시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 60 °C에서 물(사용된 피페리딘의 20 배 부피)을 첨가하였다. 여과로 약간의 소프트 타르 물질(soft tarry material)을 제거하였다. 여과액(filtrate)은 상온에서 12N HCl로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 몇 시간동안 상온에서 유지시켰고, 그리고 나서 생성된 침전물을 여과시키고, 차가운 물 및/또는 메틸렌 클로라이드로 세정하였다. 감압 하에서 건조시킨 후, 목적 화합물을 수득하였다(수율:9.7~79%).

[246] 한편, 화합물 29, 화합물 32 및 화합물 34는 다음과 같이 합성하였다. 즉, 에탄올 (2 ~ 4mL) 및 H₂O (2 ~ 4mL)의 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (1.08 ~ 1.28 mmol) 및 히단토인 (1.1 당량(eq.))의 현탁액을 80 °C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상기와 동일한 온도로 30 내지 50 시간동안 가열한 후, 생성된 침전물을 여과하였고, 물로 세정하여 반응하지 않고 남아있는 히단토인을 제거하였고, 상기 남아있는 치환된 벤즈알데히드의 특성을 고려하여, 물 및/또는 메틸렌 클로라이드 및/또는 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 세정하여 목적 생성물을 얻었다(수율:11.4~71.4%).

[247] <실시예 3-1>

- (Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 25) 합성
- [248] 연한 노란색 고체; 반응시간, 30 분; 수율, 78.5%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H, J=8.0Hz), 6.77(d, 2H, J=8.0Hz), 6.34(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 158.7, 156.3, 131.9, 126.0, 124.5, 116.4, 110.0; LRMS(ES) m/z 203(M-H)⁻.
- [249] <실시예 3-2>
(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 26) 합성
- [250] 갈색 고체; 반응시간, 30 분; 수율, 68.7%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 6.92-6.89 (m, 2 H), 6.80 (d, 1 H, J=8.8Hz), 6.43(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, CD₃OD) δ 166.6, 156.4, 146.8, 145.6, 125.7, 125.1, 121.7, 116.4, 115.6, 111.7; LRMS(ES) m/z 219(M-H)⁻.
- [251] <실시예 3-3>
(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 27) 합성
- [252] 녹황색 고체; 반응시간, 30 분; 수율, 74%; 녹는점, 249.2-251.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H, J=1.5Hz), 7.06(dd, 1H, J=1.5, 8.5Hz), 6.78(d, 1H, J=8.5Hz), 6.35(s, 1H), 3.82(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.4, 148.4, 148.2, 126.1, 125.0, 124.1, 116.4, 113.8, 110.5, 56.4; LRMS(ES) m/z 233(M-H)⁻.
- [253] <실시예 3-4>
(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 28) 합성
- [254] 황토색 고체; 반응시간, 30 분; 수율, 79%; 녹는점, 253.0-255.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H, J=2.4Hz), 7.03(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.76(d, 1H, J=8.0Hz), 6.30(s, 1H), 4.06(q, 2H, J=6.8Hz), 1.30(t, 3H, J=6.8Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.4, 148.6, 147.6, 126.1, 125.0, 124.2, 116.5, 115.3, 110.4, 64.7, 15.4; LRMS(ES) m/z 247(M-H)⁻.
- [255] <실시예 3-5>
(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 29) 합성
- [256] 연한 녹황색 고체; 반응시간, 40 시간; 수율, 36%; 녹는점, 250.7-253.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br s, 1 H), 10.33 (br s, 1 H), 9.01(s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H, J=2.0, 8.4Hz), 6.97(d, 1H, J=2.0Hz), 6.89(d, 1H, J=8.4Hz), 6.25(s, 1H), 3.77(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.3, 149.0, 147.1, 126.9, 126.4, 121.9, 117.4, 112.7, 109.9, 56.3; LRMS(ES) m/z 233(M-H)⁻.
- [257] <실시예 3-6>

- (Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 30) 합성
- [258] 노란색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 17.4%; 녹는점, 241.8-242.9 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J=8.8Hz), 6.92(d, 2H, J=8.8Hz), 6.35(s, 1H), 3.75(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 160.1, 156.3, 131.8, 126.7, 126.1, 115.0, 109.3, 55.9; LRMS(ES) m/z 217(M-H)⁺.
- [259] <실시예 3-7>
(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 31) 합성
- [260] 연한 노란색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 9.7%; 녹는점, 271.3-273.9 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H, J=1.5, 8.0Hz), 7.11(d, 1H, J=2.0Hz), 6.95(d, 1H, J=8.5Hz), 6.37(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.77(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.4, 150.0, 149.4, 126.8, 126.3, 123.7, 113.2, 112.4, 109.9, 56.3, 56.2; LRMS(ES)m/z 247(M-H)⁺.
- [261] <실시예 3-8>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 32) 합성
- [262] 흰색 고체; 반응시간, 30 시간; 수율, 71.4%; 녹는점, 234.1-237.2 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.60(s, 1H), 6.59(d, 1H, J=2.5Hz), 6.54(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 3.83(s, 3H), 3.79(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 161.8, 159.3, 156.2, 130.8, 126.7, 114.9, 106.2, 103.7, 98.9, 56.4, 56.1; LRMS(ES) m/z 247(M-H)⁺.
- [263] <실시예 3-9>
(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 33) 합성
- [264] 노란색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 50.3%; 녹는점, 265.5-268.4 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H, J=8.0Hz), 7.16(td, 1H, J=1.0, 8.0Hz), 6.88(d, 1H, J=8.0Hz), 6.82(t, 1H, J=8.0Hz), 6.67(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.5, 156.1, 130.6, 130.0, 127.7, 120.7, 120.0, 116.1, 104.4; LRMS(ES) m/z 203(M-H)⁺.
- [265] <실시예 3-10>
(Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 34) 합성
- [266] 노란색 고체; 반응시간, 50 시간; 수율, 11.4%; 녹는점, 266.3-267.2 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (br s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 3.80 (s, 6 H), 3.64 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.2, 156.5, 153.7, 138.6, 129.2, 127.9, 109.7, 107.6, 60.7, 56.7; LRMS(ES) m/z 277(M-H)⁺.

[267] <실시예 3-11>

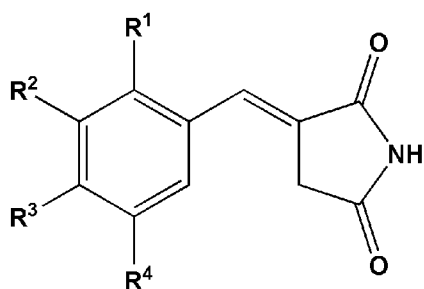
(Z)-5-(3-브로모-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Bromo-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 35) 합성

[268] 반응시간, 8 시간; 수율, 68.9%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.28(s, 1H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 166.2, 156.3, 155.1, 134.2, 131.0, 127.1, 126.3, 117.0, 110.6, 108.2.

[269] <실시예 4> 화합물 36 내지 48 합성

[270] 하기 표 4는 (E)-3-(치환된 벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온 유도체[(E)-3-(substituted benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione analog] 화합물 36-48의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[271]



[272] 표 4

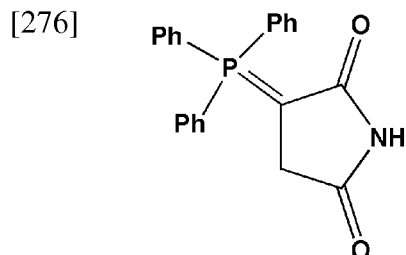
[Table 4]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
36	H	H	OH	H
37	H	OH	OH	H
38	OH	H	OH	H
39	H	OMe	OH	H
40	H	OEt	OH	H
41	H	OH	OMe	H
42	H	H	OMe	H
43	H	OMe	OMe	H
44	H	OH	H	OH
45	OMe	H	OMe	H
46	OH	H	H	H
47	H	OMe	OMe	OMe
48	H	OMe	OH	OMe

[273] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[274] (E)-3-(치환된 벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온 [(E)-3-(substituted benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] 화합물 36-48은 다음과 같이 합성하였다.

[275] 1) 트리페닐포스포란일리덴 숙시니미드(triphenylphosphoranylidene succinimide) (화합물 36a) 합성



[277] 무수 아세톤(anhydrous acetone) (60 mL)에서 말레이미드 (maleimide) (6 g, 61.81 mmol) 및 트리페닐포스핀 (triphenylphosphine) (16.2 g, 61.76 mmol)의 용액을 1 시간동안 환류 시켰다. 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, 여과 케이크를 차가운 아세톤 (20 mL)으로 세정하였다. 감압 하에서 건조하여 백색 고체인 화합물 36a을 얻었다(20.428g, 92%). 상기 고체는 더 이상의 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[278] 녹는점, 257.5-260.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H, NH), 7.67 ~ 7.49 (m, 15 H), 2.85 (s, 2 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.4, 172.4, 133.8 (d, J=10.7Hz), 133.3, 129.9(d, J=12.1Hz), 126.5(d, J=133.7Hz), 38.5, 35.6(d, J=130.5Hz).

[279] 2) 화합물 36 내지 48의 합성

[280] 메탄올 용매(5~10mL)에서 치환된 벤즈알데히드 (0.72 ~ 2.48 mmol) 및 트리페닐포스포란일리덴 숙시니미드(triphenylphosphoranylidene succinimide) (화합물 36a) (0.72~2.48mmol, 1.0당량(eq.))의 현탁액을 환류 시켰다. 온도가 메탄올의 끓는점에 도달하기 전에, 상기 반응 혼합물은 일반적으로 깨끗한 용액이 되었다. 환류하는 동안, 침전물이 형성되었고, 냉각한 후에 침전물을 여과하였다. 상기 반응에 사용된 치환된 벤즈알데히드의 특성을 고려하여, 여과 케이크를 메탄올 및 적절한 용매로 세정하였고 화합물 36-48을 얻었다(수율: 54 ~ 97.7%).

[281] <실시예 4-1>

(E)-3-(4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 36) 합성

[282] 흰색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 54%; 녹는점, > 300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H, J=9.0Hz), 7.28(t, 1H, J=2.5Hz), 6.84(d, 2H, J=8.5Hz), 3.56(d, 2H, J=2.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.6, 172.9, 159.8, 132.9, 132.5, 125.9, 123.5, 116.6, 35.4; LRMS(ES) m/z 202(M-H)⁻.

[283] <실시예 4-2>

- (E)-3-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 37) 합성
- [284] 연한 갈색 고체; 반응시간, 42 시간; 수율, 58.6%; 녹는점, 290.8-291.9 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (br s, 1 H), 9.47 (br s, 2 H), 7.18 (t, 1 H, J=2.0Hz), 6.99(s, 1H), 6.92(d, 1H, J=7.5Hz), 6.80(d, 1H, J=7.5Hz), 3.59(d, 2H, J=2.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.6, 172.9, 148.4, 146.2, 132.9, 126.3, 124.0, 123.2, 117.6, 116.6, 35.5; LRMS(ES) m/z 218(M-H)⁻.
- [285] <실시예 4-3>
(E)-3-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 38) 합성
- [286] 매우 연한 갈색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 82%; 녹는점, > 300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.37(d, 1H, J=2.0Hz), 6.31(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 3.50(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.8, 173.2, 161.3, 159.5, 131.0, 127.2, 121.2, 113.5, 108.4, 103.0, 35.5; LRMS(ES) m/z 218(M-H)⁻.
- [287] <실시예 4-4>
(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 39) 합성
- [288] 흰색 고체; 반응시간, 14 시간; 수율, 68.5%; 녹는점, 243.5-245.7 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.25 (t, 1 H, J=2.0Hz), 7.10(d, 1H, J=2.0Hz), 7.03(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.81(d, 1H, J=8.4Hz), 3.79(s, 3H), 3.59(d, 2H, J=2.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.6, 172.9, 149.3, 148.4, 132.9, 126.3, 125.1, 123.6, 116.5, 114.4, 56.2, 35.3; LRMS(ES) m/z 232(M-H)⁻.
- [289] <실시예 4-5>
(E)-3-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온(화합물 40)[(E)-3-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 40) 합성
- [290] 흰색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 58%; 녹는점, 222.3-224.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H, J=8.0Hz), 6.85(d, 1H, J=8.5Hz), 4.07(q, 2H, J=7.0Hz), 3.60(s, 2H), 1.34(t, 3H, J=7.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.5, 172.8, 149.6, 147.6, 132.9, 126.4, 125.1, 123.6, 116.6, 115.9, 64.6, 35.3, 15.3; LRMS(ES) m/z 246(M-H)⁻.
- [291] <실시예 4-6>
(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 41) 합성
- [292] 흰색 고체; 반응시간, 10 시간; 수율, 85.3%; 녹는점, 268.7-270.3 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H, J=9.0Hz), 7.03(s, 1H), 6.98(d, 1H, J=8.5Hz), 3.80(s, 3H), 3.53(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.4, 172.8, 150.0, 147.3, 132.5, 127.7, 124.5, 123.7,

- 117.1, 112.9, 56.3, 35.5; LRMS(ES) m/z 232(M-H)⁻.
- [293] <실시예 4-7>
(E)-3-(4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 42) 합성
- [294] 흰색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 85%; 녹는점, 243.4-245.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1 H), 7.56 (d, 2 H, J=7.0Hz), 7.32(s, 1H), 7.01(d, 2H, J=6.5Hz), 3.79(s, 3H), 3.58(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.4, 172.7, 161.1, 132.7, 132.1, 127.5, 124.7, 115.2, 56.0, 35.4; LRMS(ES) m/z 216(M-H)⁻.
- [295] <실시예 4-8>
(E)-3-(3,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 43) 합성
- [296] 흰색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 79.6%; 녹는점, 237.1-238.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H, J=8.4Hz), 7.12(s, 1H), 6.99(d, 1H, J=8.4Hz), 3.78(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.61(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.5, 172.7, 151.0, 149.5, 132.5, 127.6, 124.7, 124.7, 113.8, 112.5, 56.3, 56.2, 35.3; LRMS(ES) m/z 246(M-H)⁻.
- [297] <실시예 4-9>
(E)-3-(3,5-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,5-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 44) 합성
- [298] 흰색 고체; 반응시간, 1.5 시간; 수율, 79.3%; 녹는점, 275.2-277.8 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1 H), 9.44 (s, 2 H), 7.13 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.43 (d, 2 H, J=2.0Hz), 6.27(t, 1H, J=2.0Hz), 3.52(d, 2H, J=2.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.3, 172.7, 159.3, 136.3, 132.6, 127.1, 108.9, 104.9, 35.6; LRMS(ES) m/z 218(M-H)⁻.
- [299] <실시예 4-10>
(E)-3-(2,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 45) 합성
- [300] 연한 노란색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 62%; 녹는점, 245.7-246.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1 H), 7.62 (t, 1 H, J=2.0Hz), 7.46(d, 1H, J=8.5Hz), 6.63(d, 1H, J=2.0Hz), 6.60(dd, 1H, J=2.5, 8.5Hz), 3.85(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.54(d, 2H, J=2.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 176.6, 173.0, 162.9, 160.3, 131.0, 126.2, 124.0, 116.1, 106.7, 99.0, 56.5, 56.2, 35.4; LRMS(ES) m/z 246(M-H)⁻.
- [301] <실시예 4-11>
(E)-3-(2-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 46) 합성
- [302] 연한 노란색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 69.6%; 녹는점, 271.3-272.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 7.72 (t, 1 H, J=2.0Hz),

7.46(d, 1H, J=7.5Hz), 7.24(t, 1H, J=7.5Hz), 6.92(d, 1H, J=8.0Hz), 6.87(t, 1H, J=7.5Hz), 3.59(d, 2H, J=2.0Hz); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 176.6, 172.9, 157.7, 131.9, 129.7, 126.9, 125.8, 121.7, 120.0, 116.5, 35.4; LRMS(ES) m/z 202(M-H) $^-$.

[303] <실시예 4-12>

(E)-3-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 47) 합성

[304] 흰색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 66%; 녹는점, 191.2-193.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.71 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 176.5, 172.6, 153.6, 139.5, 132.5, 130.3, 126.5, 108.3, 60.8, 56.6, 35.1; LRMS(ES) m/z 276(M-H) $^-$.

[305] <실시예 4-13>

(E)-3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 48) 합성

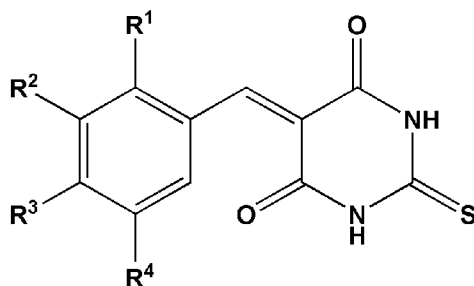
[306] 연한 노란색 고체; 반응시간, 2.5 시간; 수율, 97.7%; 녹는점, 236.7-237.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.83 (s, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 3.64 (s, 2 H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 176.6, 172.8, 148.7, 138.5, 133.2, 125.1, 123.9, 108.7, 56.7, 35.2; LRMS(ES) m/z 262(M-H) $^-$.

[307] <실시예 5> 화합물 49 내지 60 합성

[308] 하기 표 5는 5-(치환된

벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온 유사체 [5-(substituted benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione analog] 화합물 49-60의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[309]



[310] 표 5

[Table 5]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
49	H	H	OH	H
50	H	OH	OH	H
51	OH	H	OH	H
52	H	OMe	OH	H
53	H	OEt	OH	H
54	H	OH	OMe	H
55	H	H	OMe	H
56	H	OMe	OMe	H
57	OMe	H	OMe	H
58	OH	H	H	H
59	H	OMe	OMe	OMe
60	H	OMe	OH	OMe

[311] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[312] 5-(치환된 벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온 유사체 [5-(substituted benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione analog] 화합물 49-60은 다음과 같이 합성하였다. 즉, 에탄올 (4 ~ 8 mL) 및 H₂O (4 ~ 8 mL) 용매에서 치환된 벤즈알데히드(1.52 ~ 1.97 mmol) 및 티오바르비투르산(thiobarbituric acid) (0.9 ~ 1.1 당량(eq.))의 현탁액을 80 °C로 가열하였다. 상기 반응 온도가 80 °C에 도달하기 전에, 상기 반응 혼합물을 대부분의 경우에서 깨끗한 용액이 되었다. 그런데, 추가적인 가열 (5 분 ~ 9 시간) 동안에, 침전물이 형성되었고, 냉각한 후에, 침전물을 여과하였다. 남아있는 치환된 벤즈알데히드의 특성을 고려하여, 여과 케이크를 에탄올 및/또는 메틸렌 클로라이드 및 물로 세정하여 화합물 49 - 60 (수율: 24 ~ 99.5 %)을 얻었다.

[313] <실시예 5-1>

5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 49) 합성

[314] 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 96%; 녹는점, 291.7-293.5 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1 H), 12.20 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 8.34 (d, 2 H, J=8.8Hz), 8.19(s, 1H), 6.86(d, 2H, J=8.8Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.8, 164.4, 163.1, 160.7, 157.2, 139.5, 124.6, 116.4, 114.9; LRMS(ES) m/z 247(M-H).

[315] <실시예 5-2>

- 5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 50) 합성
- [316] 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 99.5%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H), 9.56 (br s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H, J=8.4Hz), 6.83(d, 1H, J=8.4Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.8, 163.2, 160.7, 157.7, 153.9, 145.7, 132.9, 125.2, 122.1, 116.2, 114.3; LRMS(ES) m/z 263(M-H)⁻.
- [317] <실시예 5-3>
5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 51) 합성
- [318] 농황색 고체; 반응시간, 5 분; 수율, 82.5%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1 H), 12.06 (s, 1 H), 11.00 (s, 1 H), 10.89 (br s, 1 H), 8.77 (d, 1 H, J=8.8Hz), 8.76(s, 1H), 6.37(d, 1H, J=1.6Hz), 6.31(dd, 1H, J=2.0, 9.2Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.6, 167.3, 164.8, 163.6, 161.0, 151.2, 137.3, 113.5, 111.9, 109.1, 102.1; LRMS(ES) m/z 263(M-H)⁻.
- [319] <실시예 5-4>
5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 52) 합성
- [320] 빨강색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 98.8%; 녹는점, 260.9-263.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1 H), 12.20 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, J=8.8Hz), 6.88(d, 1H, J=8.4Hz), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.7, 163.1, 160.9, 157.6, 154.5, 147.7, 133.9, 125.1, 118.9, 116.2, 114.7, 56.2; LRMS(ES) m/z 277(M-H)⁻.
- [321] <실시예 5-5>
5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 53) 합성
- [322] 연한 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 88.5%; 녹는점, 285.0-287.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H), 10.65 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H, J=2.0Hz), 8.19(s, 1H), 7.78(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.89(d, 1H, J=8.4Hz), 4.05(q, 2H, J=7.2Hz), 1.33(t, 3H, J=7.2Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.7, 163.1, 160.9, 157.7, 154.8, 146.9, 134.0, 125.1, 119.8, 116.2, 114.6, 64.5, 15.2; LRMS(ES) m/z 291(M-H)⁻.
- [323] <실시예 5-6>
5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디

- 온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 54) 합성
- [324] 오렌지색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 97%; 녹는점, 278.9-280.5 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 9.58 (br s, 1 H), 8.16 (d, 1 H, J=2.0Hz), 8.13(s, 1H), 7.73(dd, 1H, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.04(d, 1H, J=8.8Hz), 3.86(s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 178.9, 163.0, 160.6, 157.3, 154.2, 146.6, 131.8, 126.2, 121.2, 115.7, 112.1, 56.6; LRMS(ES) m/z 277(M-H)⁻.
- [325] <실시예 5-7>
5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 55) 합성
- [326] 노란색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 77.9%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1 H), 12.25 (s, 1 H), 8.38 (d, 2 H, J=8.8Hz), 8.23(s, 1H), 7.04(d, 2H, J=9.2Hz), 3.85(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.0, 164.7, 162.9, 160.6, 156.6, 138.6, 126.0, 116.3, 114.8, 56.5; LRMS(ES) m/z 261(M-H)⁻.
- [327] <실시예 5-8>
5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 56) 합성
- [328] 농황색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 91.9%; 녹는점, 269.9-271.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1 H), 12.26 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, J=8.5Hz), 7.12(d, 1H, J=8.5Hz), 3.88(s, 3H), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.8, 163.0, 160.8, 157.2, 154.9, 148.5, 133.0, 126.1, 117.6, 116.0, 111.9, 56.6, 56.1; LRMS(ES) m/z 291(M-H)⁻.
- [329] <실시예 5-9>
5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 57) 합성
- [330] 오렌지색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 98.4%; 녹는점, 294.1-295.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1 H), 12.16 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.61 (d, 1 H, J=8.4Hz), 6.61(s, 1H), 6.60(d, 1H, J=8.0Hz), 3.89(s, 3H), 3.86(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.9, 167.3, 163.6, 163.1, 160.6, 150.5, 136.5, 115.1, 115.1, 106.9, 98.1, 57.1, 56.7; LRMS(ES) m/z 291(M-H)⁻.
- [331] <실시예 5-10>
5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 58) 합성
- [332] 연한 노란색 고체; 반응시간, 시간; 수율, %; 녹는점, 250.6-251.4 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.01 (dd, 1 H, J=2.0, 8.0Hz), 7.79(td, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 7.52(d, 1H, J=8.4Hz), 7.44(td,

1H, J=0.8,7.6Hz); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 181.2, 161.7, 161.1, 154.9, 150.7, 136.1, 131.5, 126.2, 119.0, 118.1, 117.1; LRMS(ES) m/z 247(M-H) $^-$.

[333] <실시예 5-11>

2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 59) 합성

[334] 오렌지색 고체; 반응시간, 1 시간; 수율, 65.5%; 녹는점, 258.9-260.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1 H), 12.30 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 179.0, 162.7, 160.6, 156.8, 152.6, 143.2, 128.3, 118.0, 113.6, 61.0, 56.7; LRMS(ES) m/z 321(M-H) $^-$.

[335] <실시예 5-12>

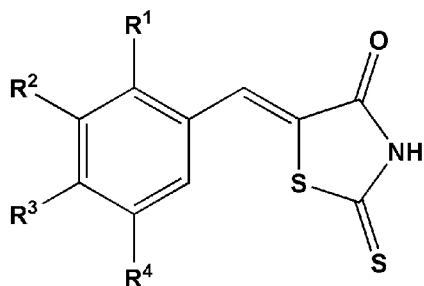
5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 60) 합성

[336] 오렌지색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 97.5%; 녹는점, $>300^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 10.17 (br s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.05 (s, 2 H), 3.83 (s, 6 H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 178.7, 163.2, 160.9, 158.0, 147.9, 144.0, 123.7, 115.0, 114.9, 56.7; LRMS(ES) m/z 307(M-H) $^-$.

[337] <실시예 6> 화합물 61 내지 화합물 73 합성

[338] 하기 표 6은 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one analog] 화합물 61-73의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[339]



[340] 표 6

[Table 6]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
61	H	H	OH	H
62	H	OH	OH	H
63	OH	H	OH	H
64	H	OMe	OH	H
65	H	OEt	OH	H
66	H	OH	OMe	H
67	H	H	OMe	H
68	H	OMe	OMe	H
69	H	OH	H	OH
70	OMe	H	OMe	H
71	OH	H	H	H
72	H	OMe	OMe	OMe
73	H	OMe	OH	OMe

[341] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[342] (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one analog] 화합물 61-73의 합성은 다음과 같이 수행하였다. 즉, 에탄올 (4 mL) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (1.44 ~ 2.60 mmol) 및 로다닌(rhodanine) (0.7 ~ 1.2 당량(eq.))의 현탁액에 피페리딘(0.3 당량(eq.))을 첨가하였고, 상기 반응 혼합물을 환류 시켰다. 온도가 에탄올의 끓는점에 도달되기 전에, 상기 반응 혼합물은 일반적으로 깨끗한 용액이 되었다. 환류 동안에, 침전물이 형성되었고, 냉각한 후에 침전물을 여과하였다. 상기 반응에 사용된 치환된 벤즈알데하이드의 특성을 고려하여, 여과 케이크를 에탄올 및/또는 메틸렌 클로라이드 및/또는 물로 세정하여 목적 생성물을 얻었다(수율: 24 ~ 79.2%).

(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-dihydroxy benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 63)의 정제의 경우, 추가적인 플래시 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 더 순수한 목표 화합물을 얻었다.

[343] <실시예 6-1>

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 61) 합성

[344] 연한 갈황색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 77.1%; 녹는점, 275.5-277.2 °C; ¹H

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.72 (br s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H, J=8.8Hz), 6.89(d, 2H, J=8.4Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.2, 170.2, 161.0, 133.8, 133.1, 124.6, 121.6, 117.2; LRMS(ES) m/z 235(M-H)⁻.

[345] <실시예 6-2>

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 62) 합성

[346] 연한 오렌지색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 60.4%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (br s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.99-6.97 (m, 2 H), 6.86 (d, 1 H, J=9.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.2, 170.1, 149.9, 146.7, 133.5, 125.6, 125.0, 121.3, 117.3, 117.1; LRMS(ES) m/z 251(M-H)⁻.

[347] <실시예 6-3>

(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 63) 합성

[348] 갈색 고체; 반응시간, 9 시간; 수율, 84.3%; 녹는점, 245.5-247.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 (br s, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H, J=9.2Hz), 6.38(dd, 1H, J=2.4, 9.2Hz), 6.37(d, 1H, J=2.4Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.4, 170.3, 163.0, 160.5, 131.8, 128.7, 119.4, 112.5, 109.5, 103.2; LRMS(ES) m/z 251(M-H)⁻.

[349] <실시예 6-4>

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 64) 합성

[350] 노란색 고체; 반응시간, 1 시간; 수율, 54.3%; 녹는점, 227.7-230.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.70 (br s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.93(d, 1H, J=8.0Hz), 3.82(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.1, 170.1, 150.7, 148.8, 133.4, 125.7, 125.1, 121.8, 117.0, 115.1, 56.3; LRMS(ES) m/z 266(M-H)⁻.

[351] <실시예 6-5>

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 65) 합성

[352] 오렌지색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 24.4%; 녹는점, 207.8-210.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.70 (br s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H, J=2.0Hz), 7.06(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 6.93(d, 1H, J=8.5Hz), 4.07(q, 2H, J=7.0Hz), 1.35(t, 3H, J=7.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.1, 170.1, 150.9, 147.9, 133.5, 125.8, 125.0, 121.7, 117.1, 116.1, 64.6, 15.3; LRMS(ES) m/z 280(M-H)⁻.

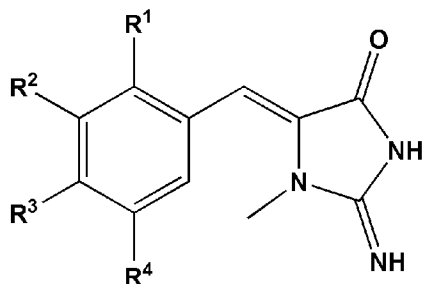
[353] <실시예 6-6>

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 66) 합성

- [354] 노란색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 23.0%; 녹는점, 210.2-212.5 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.72 (br s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.10 (dd, 1 H, J=2.0, 8.5Hz), 7.07(d, 1H, J=8.5Hz), 7.00(d, 1H, J=2.0Hz), 3.83(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.3, 170.1, 151.2, 147.8, 133.0, 126.3, 125.1, 122.7, 116.7, 113.2, 56.4; LRMS(ES) m/z 266(M-H)⁻.
- [355] <실시예 6-7>
(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 67) 합성
- [356] 노란색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 57.8%; 녹는점, 250.3-251.7 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.70 (br s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, J=8.0Hz), 7.07(d, 2H, J=7.6Hz), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.2, 170.1, 162.0, 133.4, 132.6, 126.2, 122.9, 115.8, 56.2; LRMS(ES) m/z 250(M-H)⁻.
- [357] <실시예 6-8>
(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 68) 합성
- [358] 노란색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 54.3%; 녹는점, 233.0-234.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.70 (br s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H, J=2.0, 8.5Hz), 7.16(d, 1H, J=2.0Hz), 7.13(d, 1H, J=8.0Hz), 3.82(s, 3H), 3.81(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.2, 170.1, 151.9, 149.8, 133.0, 126.3, 125.3, 123.1, 114.1, 113.0, 56.5, 56.3; LRMS(ES) m/z 280(M-H)⁻.
- [359] <실시예 6-9>
(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 69) 합성
- [360] 농갈색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 22.3%; 녹는점, 281.2-284.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.78 (br s, 1 H), 9.68 (s, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 6.32 (s, 1 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.5, 170.0, 159.7, 135.1, 132.9, 125.7, 109.1, 105.9; LRMS(ES) m/z 251(M-H)⁻.
- [361] <실시예 6-10>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 70) 합성
- [362] 오렌지색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 57.9%; 녹는점, 272.7-275.2 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.69 (br s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.70(d, 1H, J=1.5, 9.0Hz), 6.68(d, 1H, J=1.5Hz), 3.90(s, 3H), 3.84(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.5, 170.2, 164.3, 160.7, 132.1, 127.7, 122.4, 115.0, 107.6, 99.3, 56.6, 56.4; LRMS(ES) m/z 280(M-H)⁻.
- [363] <실시예 6-11>
(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 71) 합성

- [364] 갈색 고체; 반응시간, 8 시간; 수율, 13.7%; 녹는점, 201.3-201.5 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (br s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H, J=7.5Hz), 7.30(d, 1H, J=7.5Hz), 6.96(d, 1H, J=7.5Hz), 6.95(t, 1H, J=7.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.7, 170.3, 158.2, 133.5, 129.9, 127.9, 124.5, 120.6, 120.6, 116.9; LRMS(ES) m/z 235(M-H)⁻.
- [365] <실시예 6-12>
(Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)thiazolidine-4-one](화합물 72) 합성
- [366] 오렌지색 고체; 반응시간, 1 시간; 수율, 32.0%; 녹는점, 198.0-200.8 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 3.70 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.2, 170.0, 154.0, 140.4, 132.7, 129.1, 125.0, 108.6, 60.9, 56.7; LRMS(ES) m/z 310(M-H)⁻.
- [367] <실시예 6-13>
(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 73) 합성
- [368] 노란색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 61.6%; 녹는점, 248.7-250.1 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1 H), 9.45(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.84(s, 2H), 3.79(s, 6H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.0, 170.0, 149.0, 139.9, 133.7, 123.9, 122.1, 109.2, 56.7; LRMS(ES) m/z 296(M-H)⁻.
- [369] <실시예 7> 화합물 74 내지 82 및 82a 합성
- [370] 하기 표 7은 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온 유도체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one derivative] 화합물 74-82 및 82a의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[371]



[372] 표 7

[Table 7]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
74	H	H	OH	H
75	H	OH	OH	H
76	H	OMe	OH	H
77	H	OEt	OH	H
78	H	OH	OMe	H
79	H	H	OMe	H
80	H	OMe	OMe	H
81	OMe	H	OMe	H
82a	H	OMe	OH	OMe
82	H	OMe	OMe	OMe

[373] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[374] 1)

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 74)의 합성

[375] 피페리딘 (1 mL) 용매에서 4-하이드록시벤즈알데히드 (4-hydroxybenzaldehyde) (300 mg, 2.46 mmol) 및 크레아티닌(creatinine) (305.7 mg, 2.70 mmol)의 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 60 °C로 냉각시킨 후, 물을 첨가하였고, 결과물인 고체를 여과로 제거하였다. 여과액(filtrate)에 12 N HCl을 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세정하여 고체인 화합물 74를 얻었다.

[376] 2) (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온 유도체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one derivatives] 화합물 75 - 78, 82 및 82a의 합성

[377] 아세트산 (4 mL/ 소듐 아세테이트 1 g) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (300 mg, mmol), 크레아티닌 (1.1 당량(eq.)) 및 소듐 아세테이트(NaOAc)(3.0 당량(eq.))의 혼합물을 2 - 4 시간동안 환류시켰다. 냉각한 후에, 물을 첨가하고 반응 플라스크를 0 °C로 유지하였다. 생성된 침전물을 여과하였고, 남아있는 개시물질(starting material)의 물리적 특성을 고려하여, 얼음물 및/또는 메틸렌 클로라이드로 세정하여 고체인 목적 화합물을 얻었다.

[378] 3) (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온 유도체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one derivatives] 화합물 79, 80 및 81의 합성

[379] 에탄올 (4 mL) 및 물 (2 mL) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (300 mg) 및 크레아티닌(1.1 당량(eq.))의 용액에 피페리딘(0.3 당량(eq.))을 첨가하였고, 상기

반응 혼합물을 29 - 40 시간 동안 환류 시켰다. 냉각한 후, 생성된 침전물을 여과하였고, 남아있는 개시물질의 물리적 특성을 고려하여, 물 및 메틸렌 클로라이드 및/또는 에틸 아세테이트로 세정하여 고체인 화합물 79, 80 및 81을 얻었다.

[380] <실시예 7-1>

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 74) 합성

[381] 오렌지색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 27.5%; 녹는점, 285.9-288.0 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (br s, 1 H), 9.45 (br s, 2 H), 7.98 (d, 2 H, J=8.8Hz), 6.81(d, 2H, J=8.8Hz), 6.80(s, 1H), 3.34(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 162.2, 160.4, 153.5, 134.0, 126.4, 124.5, 123.6, 116.0, 29.5.

[382] <실시예 7-2>

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 75) 합성

[383] 연한 갈색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 39.7%; 녹는점, 293.0-295.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (br s, 1 H), 8.85 (br s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, J=2.0Hz), 7.74(brs, 2H), 7.36(dd, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 6.64(d, 1H, J=8.4Hz), 6.02(s, 1H), 3.10(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.2, 166.1, 146.7, 145.0, 133.2, 126.2, 123.8, 118.4, 115.8, 115.5, 28.5.

[384] <실시예 7-3>

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 76) 합성

[385] 오렌지색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 15.2%; 녹는점, 254.2-255.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, 1 H, J=1.0Hz), 7.85(brs, 2H), 7.37(dd, 1H, J=1.0, 8.0Hz), 6.71(d, 1H, J=8.0Hz), 6.17(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.15(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.1, 165.9, 147.7, 147.4, 133.3, 126.2, 125.3, 116.1, 115.5, 114.8, 56.1, 28.5.

[386] <실시예 7-4>

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 77) 합성

[387] 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 62.4%; 녹는점, 254.2-255.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.75 (br s, 2 H), 7.30 (d, 1 H, J=8.0Hz), 6.69(d, 1H, J=8.4Hz), 6.10(s, 1H), 4.01(q, 2H, J=6.8Hz), 3.11(s, 3H), 1.32(t, 3H, J=7.2Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.3, 166.3, 147.8, 146.5, 133.4, 126.3, 125.3, 115.9, 115.8, 115.6, 64.3, 28.5, 15.4.

[388] <실시예 7-5>

- (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 78) 합성
- [389] 농황색 고체; 반응시간, 2 시간; 수율, 31.4%; 녹는점, 276.1-277.3 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (br s, 1 H), 8.84 (br s, 1 H), 7.84 (d, 1 H, J=1.5Hz), 7.76(brs, 2H), 7.52(dd, 1H, J=1.5, 8.5Hz), 6.86(d, 1H, J=8.5Hz), 6.07(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.14(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.4, 166.6, 148.5, 146.1, 134.1, 127.6, 123.3, 118.1, 114.9, 111.9, 56.2, 28.5.
- [390] <실시예 7-6>
(Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 79) 합성
- [391] 연한 노란색 고체; 반응시간, 30 시간; 수율, 17.9%; 녹는점, 252.1-255.0 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, 2 H, J=7.2Hz), 7.80(brs, 2H), 6.86(d, 2H, J=7.2Hz), 6.14(s, 1H), 3.73(s, 3H), 3.12(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.5, 166.7, 159.7, 134.2, 132.6, 127.3, 114.4, 114.0, 55.8, 28.5.
- [392] <실시예 7-7>
(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 80) 합성
- [393] 연한 노란색 고체; 반응시간, 48 시간; 수율, 13.8%; 녹는점, 257.1-259.0 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1 H, J=1.5Hz), 7.84(brs, 2H), 7.49(dd, 1H, J=1.5, 8.5Hz), 6.91(d, 1H, J=9.0Hz), 6.18(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.16(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.6, 166.7, 149.4, 148.5, 134.2, 127.7, 124.8, 115.1, 114.2, 111.7, 56.1, 56.0, 28.5.
- [394] <실시예 7-8>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 81) 합성
- [395] 연한 노란색 고체; 반응시간, 29 시간; 수율, 38.0%; 녹는점, 244.6-245.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, 1 H, J=8.5Hz), 7.80(brs, 2H), 6.53(d, 1H, J=2.0Hz), 6.48(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 6.30(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.13(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.5, 166.6, 161.4, 158.7, 133.9, 132.5, 115.3, 107.9, 105.1, 98.2, 56.3, 55.9, 28.4.
- [396] <실시예 7-9>
(Z)-2-이미노-1-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-1-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 82) 합성
- [397] 연한 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 61.8%; 녹는점, 246.5-247.7 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (br s, 2 H), 7.72 (s, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 3.64 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.5, 166.8, 152.8, 135.3, 130.2, 129.1, 115.0, 108.7, 60.7, 56.4, 28.5.

[398] <실시예 7-10>

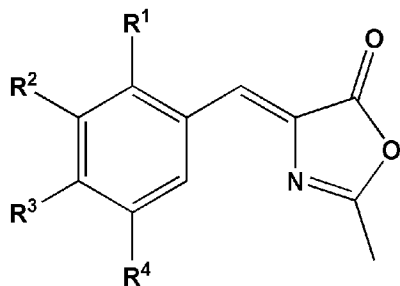
(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 82a) 합성

[399] 반응시간, 2 시간; 수율, 65.2%; 녹는점, 247.9-249.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 3.74 (s, 6 H), 3.14 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.2, 166.0, 147.9, 136.9, 133.6, 125.1, 116.5, 109.1, 56.5, 28.5.

[400] <실시예 8> 화합물 83 내지 97 합성

[401] 하기 표 8은 (Z)-4-(치환된 벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온 유사체[(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one analog] 화합물 83 - 97의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[402]



[403] 표 8

[Table 8]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
83	H	H	OAc	H
84	H	OAc	OAc	H
85	OH	H	OAc	H
86	H	OMe	OAc	H
87	H	OEt	OAc	H
88	H	OAc	OMe	H
89	H	H	OMe	H
90	H	OMe	OMe	H
91	H	OAc	H	OAc
92	OMe	H	OMe	H
93	OH	H	H	H
94	H	OMe	OMe	OMe
95	H	OMe	OAc	OMe
96	H	Br	OAc	H
97	H	Br	OAc	Br

[404] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기, AcO는 아세톡시기를 나타냄

[405] (Z)-4-(치환된 벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온 유사체[(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one analog] 화합물 83 - 97의 합성은 다음과 같이 수행하였다. 즉, 무수 아세트산(acetic anhydride) (1.5 당량(eq.) + 추가적인 1.0 당량(eq.) × 페놀릭 하이드록시기 수)의 용매에서 치환된 벤즈알데히드(300 mg), N-아세틸글리신 (N-acetylglycine)(1.1 당량(eq.)) 및 소듐 아세테이트 (0.5 당량(eq.) + 추가적인 0.5 당량(eq.) × 페놀릭 하이드록시기의 개수)의 혼합물을 1-7 시간 동안 환류 시켰다. 냉각한 후, 플라스크를 0 °C로 유지하였고, 그리고 나서 소량의 메탄올(MeOH)이 들어 있거나 들어있지 않은 물을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C로 다시 유지하였고, 생성된 침전물을 여과하고 물로 세정하여 고체인 목적 생성물을 얻었다. 화합물 84, 87, 92 및 95의 경우, 상기 반응 혼합물을 0 °C로 유지하였음에도 불구하고 침전물이 생성되지 않았다. 이 화합물을 정제하기 위하여 에틸 아세테이트 또는 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에서 분배한 후, 결과물인 유기층의 건조 및 증발 후에, 잔여물을 전개액으로 헥산(hexane) 및 에틸 아세테이트 (2:1) (화합물 84), 메틸렌 클로라이드(화합물 87 및 95) 및 헥산 및 메틸렌 클로라이드 (4:1) (화합물 92)를

이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 각각 고체인 화합물 84, 87, 92 및 95를 얻었다.

- [406] <실시예 8-1> (Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 83) 합성
- [407] 반응시간, 1 시간; 수율, 43%; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 2 H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.10(s, 1H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CD_3OD) δ 169.6, 167.8, 167.2, 152.9, 133.3, 131.2, 130.9, 129.3, 122.0, 19.7, 14.2.
- [408] <실시예 8-2> (Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 84) 합성
- [409] 반응시간, 3 시간; 수율, 49.7%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, 1 H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.77(dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95(s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.22(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.2, 168.0, 167.6, 167.0, 144.4, 142.5, 133.4, 132.0, 130.9, 129.2, 126.8, 124.0, 20.8, 20.7, 15.8.
- [410] <실시예 8-3>
(Z)-3-하이드록시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 85) 합성
- [411] 반응시간, 3 시간; 수율, 33.9%; ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12(dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 2.29(s, 3H), 2.15(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170.9, 169.6, 158.0, 151.6, 150.6, 129.2, 124.8, 123.8, 119.7, 118.1, 110.4, 24.6, 21.5.
- [412] <실시예 8-4> (Z)-2-메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 86) 합성
- [413] 반응시간, 3 시간; 수율, 48.9%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1 H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.52(dd, 1H, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.30(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 167.2, 166.4, 151.5, 142.3, 132.7, 132.2, 130.8, 126.0, 123.3, 115.5, 56.2, 20.9, 15.9.
- [414] <실시예 8-5> (Z)-2-에톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 87) 합성
- [415] 반응시간, 3 시간; 수율, 28%; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1 H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.55(dd, 1H, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08(s, 1H), 4.13(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.40(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.43(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.8, 168.0, 166.3, 150.9, 142.7, 132.6, 132.1, 130.9, 125.9, 123.3, 116.5, 64.7, 20.8, 15.9,

- 14.8.
- [416] <실시예 8-6> (Z)-2-메톡시-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 88) 합성
- [417] 반응시간, 3 시간; 수율, 32.7%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 1 H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76(dd, 1H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.00(s, 1H), 6.95(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.30(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.0, 168.1, 165.6, 153.9, 140.1, 132.4, 131.4, 130.5, 126.6, 126.3, 112.3, 56.2, 20.8, 15.8.
- [418] <실시예 8-7>
(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 89) 합성
- [419] 반응시간, 3 시간; 수율, 22.2%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 2 H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08(s, 1H), 6.93(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.36(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.4, 165.1, 162.3, 134.5, 131.7, 130.6, 126.4, 114.7, 55.6, 15.8;
- [420] <실시예 8-8>
(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 90) 합성
- [421] 반응시간, 3 시간; 수율, 21.8%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1 H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.46(dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.03(s, 1H), 6.86(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 3.91(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.35(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.3, 165.1, 152.1, 149.3, 131.8, 130.7, 127.5, 126.6, 114.1, 111.1, 56.2, 56.1, 15.9.
- [422] <실시예 8-9> (Z)-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,3-페닐렌 디아세테이트[(Z)-5-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,3-phenylene diacetate](화합물 91) 합성
- [423] 반응시간, 7 시간; 수율, 31.4%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 2 H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01(s, 1H), 6.99(t, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 2.39(s, 3H), 2.29(s, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.0, 167.5, 167.3, 151.3, 135.1, 134.2, 129.1, 122.5, 118.3, 21.3, 15.9.
- [424] <실시예 8-10>
(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 92) 합성
- [425] 반응시간, 3 시간; 수율, 25.2%; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, 1 H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68(s, 1H), 6.59(dd, 1H, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$), 6.43(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.37(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.6, 164.4, 164.1, 161.1, 134.4, 129.7, 126.0, 115.9, 106.3, 97.9, 55.9, 55.7, 15.8.
- [426] <실시예 8-11>
(Z)-4-(2-하이드록시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2-Hydroxybenzylidene

ne)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 93) 합성

[427] 반응시간, 3 시간; 수율, 36.3%; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.25(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.7, 159.0, 150.1, 129.8, 128.0, 125.4, 124.2, 123.5, 120.0, 116.5, 24.9.

[428] <실시예 8-12>

(Z)-2-메틸-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 94) 합성

[429] 반응시간, 3 시간; 수율, 63.8%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 3.92 (s, 9 H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.1, 165.9, 153.4, 142.0 (C4'), 131.9, 131.6, 128.7, 109.8, 61.2, 56.4, 16.0.

[430] <실시예 8-13>

(Z)-2,6-디메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 95) 합성

[431] 반응시간, 4 시간; 수율, 44.4%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 3.84 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.5, 167.9, 166.4, 152.5, 134.5, 132.8, 131.5, 131.1, 109.2, 56.4, 20.6, 15.9.

[432] <실시예 8-14> (Z)-2-브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Bromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 96) 합성

[433] 반응시간, 4 시간; 수율, 66.6%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, 1 H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.96(dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.17(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99(s, 1H), 2.39(s, 3H), 2.35(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.4, 167.5, 167.3, 150.1, 136.7, 133.7, 132.8, 132.5, 128.5, 124.3, 117.1, 21.0, 16.0.

[434] <실시예 8-15>

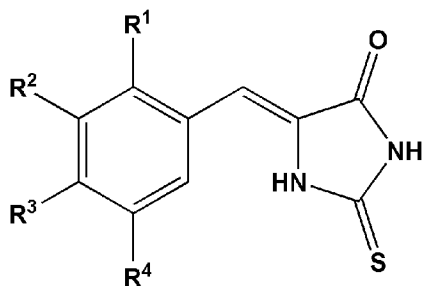
(Z)-2,6-디브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dibromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 97) 합성

[435] 반응시간, 4 시간; 수율, 57.8%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.0, 167.2, 167.1, 147.9, 135.5, 134.7, 133.7, 126.9, 118.4, 20.7, 16.0;

[436] <실시예 9> 화합물 98 내지 110 합성

[437] 하기 표 9는 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one analog] 화합물 98 - 110의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[438]



[439] 표 9

[Table 9]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
98	H	H	OH	H
99	H	OH	OH	H
100	OH	H	OH	H
101	H	OMe	OH	H
102	H	OEt	OH	H
103	H	OH	OMe	H
104	H	H	OMe	H
105	H	OMe	OMe	H
106	H	OH	H	OH
107	OMe	H	OMe	H
108	OH	H	H	H
109	H	OMe	OMe	OMe
110	H	OMe	OH	OMe

[440] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[441] (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one analog] 화합물 98 - 110의 합성은 다음과 같이 수행하였다. 즉, 아세트산 (4 mL/소듐 아세테이트 1 g) 용매에서 치환된 벤즈알데히드(1.53 - 2.46 mmol), 2-티오히단토인(2-thiohydantoin) (1.1 당량(eq.)) 및 소듐 아세테이트 (3 당량(eq.))의 혼합물을 4 - 24 시간동안 환류 시켰다. 냉각한 후에, 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 남아있는 개시물질의 특성을 고려하여, 물 및 에틸 아세테이트 및/또는 메틸렌 클로라이드로 세정하여 고체인 화합물 98 - 110을 얻었다(수율: 15.1 - 85.2 %).

[442] <실시예 9-1>

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenz

- ylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 98) 합성
- [443] 녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 45.0%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1 H), 11.96 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 7.61 (d, 2 H, J=8.0Hz), 6.79(d, 2H, J=8.5Hz), 6.41(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.9, 166.5, 159.7, 133.1, 125.8, 124.0, 116.5, 113.5.
- [444] <실시예 9-2>
(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 99) 합성
- [445] 녹색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 76.6%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1 H), 11.93 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.09 (dd, 1 H, J=2.0, 8.0Hz), 7.07(d, 1H, J=1.5Hz), 6.75(d, 1H, J=8.0Hz), 6.32(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.9, 166.5, 148.3, 146.1, 126.0, 124.4, 123.6, 118.5, 116.5, 114.1.
- [446] <실시예 9-3>
(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 100) 합성
- [447] 황녹색 고체; 반응시간, 5 시간; 수율, 58.1%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1 H), 11.65 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.68(s, 1H), 6.34(d, 1H, J=2.0Hz), 6.27(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 177.7, 166.5, 161.4, 158.9, 132.6, 124.7, 111.8, 109.3, 108.5, 102.9.
- [448] <실시예 9-4>
(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 101) 합성
- [449] 농황색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 59.4%; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (br s, 2 H), 9.15 (br s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.79(d, 1H, J=8.0Hz), 6.37(s, 1H), 3.83(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.1, 167.2, 149.1, 148.4, 127.3, 125.4, 124.8, 116.4, 114.7, 113.6, 56.6.
- [450] <실시예 9-5>
(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온(화합물 102)(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one(화합물 102) 합성
- [451] 노란색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 15.1%; 녹는점, 175.4-177.2 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (br s, 1 H), 12.01 (br s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H, J=8.8Hz), 7.20(s, 1H), 6.79(d, 1H, J=8.8Hz), 6.39(s, 1H), 4.08(q, 2H, J=6.8Hz), 1.31(t, 3H, J=6.8Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.0, 166.5, 149.6, 147.6, 125.8, 125.5, 124.4, 116.5, 116.0, 114.1, 64.8, 15.3.
- [452] <실시예 9-6>

- (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 103) 합성
- [453] 황녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 85.2%; 녹는점, 279.6-282.2 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H, J=8.5Hz), 7.13(s, 1H), 6.94(d, 1H, J=8.0Hz), 6.35(s, 1H), 3.81(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.2, 166.5, 149.9, 147.1, 126.7, 125.8, 123.3, 117.9, 113.4, 112.7, 56.3.
- [454] <실시예 9-7>
(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 104) 합성
- [455] 녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 64.0%; 녹는점, 266.9-267.5 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H, J=8.8Hz), 6.94(d, 2H, J=8.8Hz), 6.43(s, 1H), 3.77(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.2, 166.5, 160.9, 132.8, 126.5, 125.5, 115.1, 112.8, 56.0.
- [456] <실시예 9-8>
(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 105) 합성
- [457] 녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 71.7%; 녹는점, 236.2-238.0 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br s, 1 H), 12.14 (br s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H, J=2.0, 9.0Hz), 7.23(d, 1H, J=2.0Hz), 6.98(d, 1H, J=8.5Hz), 6.45(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.3, 166.5, 150.9, 149.5, 126.5, 125.7, 125.0, 114.0, 113.4, 112.4, 56.5, 56.2.
- [458] <실시예 9-9>
(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 106) 합성
- [459] 농갈색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 52.6%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H), 9.38 (s, 2 H), 6.52 (s, 2 H), 6.27 (s, 2 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.8, 166.4, 159.1, 134.5, 128.5, 113.1, 108.9, 104.7.
- [460] <실시예 9-10>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 107) 합성
- [461] 녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 80.3%; 녹는점, 237.1-238.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (br s, 1 H), 11.93 (br s, 1 H), 7.73 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.68(d, 1H, J=1.5Hz), 6.60(s, 1H), 6.57(dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 3.85(s, 3H), 3.82(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 178.8, 166.5, 162.8, 159.9, 132.0, 126.4, 114.3, 107.2, 106.6 (C5H₃), 98.8, 56.5, 56.2.
- [462] <실시예 9-11>
(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 108) 합성

ylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 108) 합성

- [463] 짙은 녹황색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 61.4%; 녹는점, 283.2-285.1 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H, J=7.5Hz), 7.19(t, 1H, J=8.0Hz), 6.87(d, 1H, J=8.0Hz), 6.82(t, 1H, J=7.5Hz), 6.70(s, 1H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 179.0, 166.4, 157.0, 131.7, 131.1, 127.6, 120.1, 120.1, 116.2, 107.9.

- [464] <실시예 9-12>

(Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 109) 합성

- [465] 연한 갈색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 52.8%; 녹는점, 264.0-266.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (br s, 1 H), 12.08 (br s, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 3.79 (s, 6 H), 3.69 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 175.9, 164.2, 153.1, 139.6, 130.1, 128.7, 120.3, 109.0, 60.8, 56.5;

- [466] <실시예 9-13>

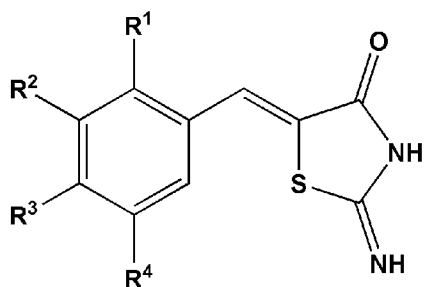
(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 110) 합성

- [467] 황녹색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 84.6%; 녹는점, 240.1-242.6 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (br s, 1 H), 11.98 (br s, 1 H), 9.10 (br s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 3.76 (s, 6 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 174.9, 164.2, 148.1, 138.8, 128.5, 123.7, 121.9, 109.5, 56.6.

- [468] <실시예 10> 화합물 111 내지 122 합성

- [469] 하기 표 10은 (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one analog] 화합물 111-122의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

- [470]



- [471] 표 10

[Table 10]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
111	H	H	OH	H
112	H	OH	OH	H
113	H	OMe	OH	H
114	H	OEt	OH	H
115	H	OH	OMe	H
116	H	H	OMe	H
117	H	OMe	OMe	H
118	H	OH	H	OH
119	OMe	H	OMe	H
120	OH	H	H	H
121	H	OMe	OMe	OMe
122	H	OMe	OH	OMe

[472] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기를 나타냄.

[473] 1) 화합물 111 내지 117 및 120 내지 122의 합성

[474] (Z)-5-(치환된 벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온 유사체[(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one analog] 화합물 111-117 및 120 - 122의 합성은 다음과 같이 수행하였다. 즉, 아세트산 (4 mL/ 1 g 소듐 아세테이트) 용매에서 치환된 벤즈알데히드(300 mg), 슈도티오히단토인 (pseudothiohydantoin) (1.1 당량(eq.)) 및 소듐 아세테이트 (3.0 당량(eq.))의 혼합물을 3-7 시간동안 환류 시켰다. 냉각한 후, 물을 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하고, 사용된 개시물질의 물리적 특성을 고려하여, 물 및 메틸렌 클로라이드 및/또는 에틸 아세테이트로 세정하여 고체인 목적 생성물을 얻었다.

[475] 2)

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-dihydroxy benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 118)의 합성

[476] 아세트산 (1.17 mL) 용매에서 3,5-디하이드록시벤즈알데히드 (200 mg, 1.20 mmol), 슈도티오히단토인 (154 mg, 1.32 mmol) 및 소듐 아세테이트 (296 mg, 3.61 mmol)의 혼합물을 4 시간동안 환류 시켰다. 냉각한 후에, 물을 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하고 물로 세정하여 고체인 화합물 118을 얻었다.

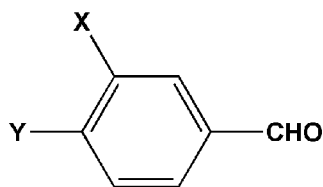
[477] 3)

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 119)의 합성

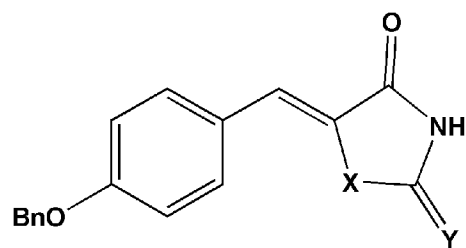
- [478] 에틸 알콜(2 mL) 및 물 (2 mL) 용매에서 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (300 mg, 1.81 mmol), 슈도티오히단토인 (231 mg, 1.99 mmol) 및 피페리딘 (0.18 mL, 1.80 mmol)의 혼합물을 80 °C로 7 시간 동안 가열시켰다. 냉각한 후, 물을 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하고 물, 에틸 아세테이트 및 메틸렌 클로라이드로 세정하여 고체인 화합물 119를 얻었다.
- [479] <실시예 10-1>
(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 111) 합성
- [480] 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 61.8%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1 H), 9.29 (br s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.40 (d, 2 H, J=9.0Hz), 6.88(d, 2H, J=8.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.4, 176.1, 159.6, 132.1, 130.2, 126.0, 125.5, 116.8; LRMS(ES) m/z 219(M-H)⁻.
- [481] <실시예 10-2>
(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 112) 합성
- [482] 갈색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 62.0%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (br s, 1 H), 9.33 (br s, 2 H), 9.02 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.89 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.83(d, 1H, J=8.5Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.4, 176.2, 148.3, 146.4, 130.6, 126.0, 125.8, 123.5, 116.8, 116.6; LRMS(ES) m/z 235(M-H)⁻.
- [483] <실시예 10-3>
(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 113) 합성
- [484] 오렌지색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 92.4%; 녹는점, 263.9-265.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H), 9.27 (br s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H, J=2.0Hz), 6.99(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.86(d, 1H, J=8.4Hz), 3.78(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.3, 176.0, 149.1, 148.6, 130.5, 126.2, 126.0, 123.9, 116.7, 114.1, 56.2; LRMS(ES) m/z 249(M-H)⁻.
- [485] <실시예 10-4>
(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 114) 합성
- [486] 오렌지색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 84.9%; 녹는점, 248.8-251.2 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1 H), 9.28 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H, J=8.5Hz), 6.89(s, 1H, J=8.0Hz), 4.06(q, 2H, J=7.0Hz), 1.35(t, 3H, J=7.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.3, 176.0, 149.4, 147.7, 130.5, 126.1, 126.0, 124.1, 116.8, 115.1, 64.5, 15.3; LRMS(ES) m/z 263(M-H)⁻.
- [487] <실시예 10-5>
(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydro

- xy-4-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 115) 합성
- [488] 갈색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 78.9%; 녹는점, 282.8-285.7 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1 H), 9.30 (br s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, J=1.0, 8.5Hz), 7.01(d, 1H, J=8.5Hz), 6.99(d, 1H, J=1.0Hz), 3.81(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.3, 176.2, 149.9, 147.5, 130.1, 127.4, 126.9, 123.1, 116.1, 113.0, 56.3; LRMS(ES) m/z 249(M-H)⁺.
- [489] <실시예 10-6>
(Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 116) 합성
- [490] 노란색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 50.7%; 녹는점, 285.9-288.5 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, J=8.5Hz), 7.51(s, 1H), 7.07(d, 2H, J=9.0Hz), 3.80(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.3, 176.1, 160.9, 131.9, 129.7, 127.1, 127.1, 115.4, 56.1; LRMS(ES) m/z 233(M-H)⁺.
- [491] <실시예 10-7>
(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 117) 합성
- [492] 농황색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 82.4%; 녹는점, 274.2-276.3 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (br s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H, J=2.0Hz), 7.12(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.06(d, 1H, J=8.4Hz), 3.77(s, 3H), 3.77(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.2, 176.0, 150.7, 149.5, 130.1, 127.4, 127.3, 123.5, 113.4, 112.7, 56.3, 56.1; LRMS(ES)m/z 263(M-H)⁺.
- [493] <실시예 10-8>
(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 118) 합성
- [494] 농갈색 고체; 반응시간, 4 시간; 수율, 41.4%; 녹는점, >300 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 2 H), 9.37 (br s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.42 (s, 2 H), 6.27 (s, 1 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.1, 176.4, 159.5, 136.3, 130.3, 129.6, 108.2, 104.8; LRMS(ES) m/z 235(M-H)⁺.
- [495] <실시예 10-9>
(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 119) 합성
- [496] 노란색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 21.0%; 녹는점, 249.1-250.7 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (br s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H, J=8.4Hz), 6.66(dd, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 6.62(d, 1H, J=2.0Hz), 3.84(s, 3H), 3.79(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.0, 176.2, 162.8, 160.0, 129.8, 127.0, 124.2, 116.0, 106.8, 99.3, 56.5, 56.2; LRMS(ES) m/z 263(M-H)⁺.
- [497] <실시예 10-10>

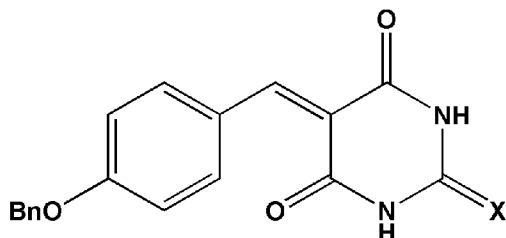
- (Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 120) 합성
- [498] 갈색 고체; 반응시간, 7 시간; 수율, 69.3%; 녹는점, 210.1-211.5 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1 H), 8.02-7.09 (br s, 3 H), 7.72 (d, 1 H, J=6.5Hz), 7.57(t, 1H, J=7.5Hz), 7.43(d, 1H, J=8.0Hz), 7.32(t, 1H, J=7.0Hz); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 180.3, 176.2, 159.2, 152.5, 137.8, 132.2, 128.5, 125.6, 119.9, 116.8; LRMS(ES) m/z 219(M-H).
- [499] <실시예 10-11>
(Z)-2-이미노-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 121) 합성
- [500] 오렌지색 고체; 반응시간, 3 시간; 수율, 94.1%; 녹는점, 253.3-254.8 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.70 (s, 3 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.0, 176.1, 153.8, 139.3, 130.3, 130.0, 129.1, 107.6, 60.8, 56.6; LRMS(ES) m/z 293(M-H).
- [501] <실시예 10-12>
(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 122) 합성
- [502] 짙은 오렌지색 고체; 반응시간, 6 시간; 수율, 87.7%; 녹는점, 254.3-256.6 °C; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.85 (s, 2 H), 3.78 (s, 6 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 181.2, 176.0, 148.8, 138.3, 130.8, 126.5, 124.9, 108.0, 56.6; LRMS(ES) m/z 279(M-H).
- [503] <실시예 11> 화합물 123 내지 139 합성
- [504]



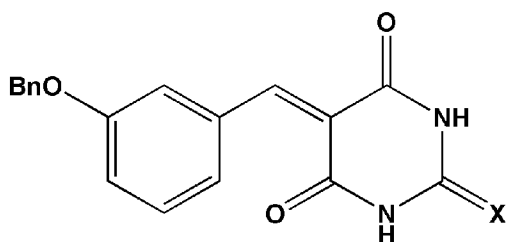
123a: X = OBn, Y = H
123b: X = H, Y = OBn



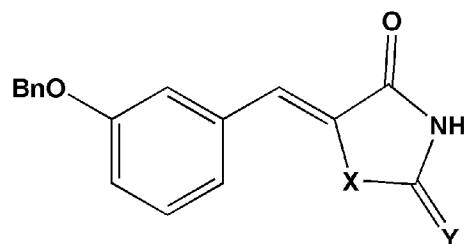
125: X = S, Y = O
126: X = NH, Y = O
127: X = CH₂, Y = O
128: X = S, Y = S
129: X = NCH₃, Y = NH
130: X = NH, Y = S
131: X = S, Y = NH



123: X = O ; 124: X = S



132: X = O ; 133: X = S



134: X = S, Y = O
135: X = NH, Y = O
136: X = CH₂, Y = O
137: X = S, Y = S
138: X = NH, Y = S
139: X = S, Y = NH

[505] 1) 3-(벤질옥시)벤즈알데히드[3-(benzyloxy)benzaldehyde](화합물 123a)의 합성

[506] 아세토니트릴 (acetonitrile) (50 mL) 용매에서 3-하이드록시벤즈알데히드 (3-hydroxybenzaldehyde) (5.0 g, 40.94 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (potassium carbonate) (8.49 g, 61.43 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (benzyl bromide) (4.6 mL, 38.68 mmol)를 첨가하였고, 상기 반응 혼합물을 3 시간동안 환류 시켰다. 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에서 분배하였다. 유기층은 MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액(filtrate)은 증발시키고, 결과물이 고체에 물을 첨가하였다. 상기 고체를 여과하고 물로 세정하여 화합물 123a를 얻었다(8.53 g, 98%).

[507] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1 H), 7.54-7.51 (m, 3 H), 7.47 (d, 2 H, J=7.5Hz), 7.40(t, 2H, J=7.0Hz), 7.37-7.32(m, 2H), 5.19(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 193.6, 159.5, 138.3, 137.3, 131.1, 129.1, 128.6, 128.4, 123.4, 122.4, 114.6, 70.1.

[508] 2) 4-(벤질옥시)벤즈알데히드[4-(benzyloxy)benzaldehyde](화합물 123b)의 합성

[509] 아세토니트릴 (30 mL) 용매에서 4-하이드록시벤즈알데히드 (2.0 g, 16.38 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (3.40 g, 24.60 mmol)의 용매에 벤질 브로마이드 (1.95 mL, 16.40 mmol)를 첨가하였고, 상기 반응 혼합물을 1.5 시간동안 환류 시켰다.

냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 물 사이에서 분배하였다. 유기물층을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하였다. 여과액은 증발시키고, 결과물인 고체에 물을 첨가하였다. 상기 고체를 여과시키고 물로 세정하여 화합물 123b를 얻었다(3.082g, 88.7%).

- [510] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.43-7.34(m, 5H), 7.06(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.14(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 191.0, 164.0, 136.1, 132.2, 130.3, 129.0, 128.6, 127.7, 115.4, 70.5.
- [511] 3) 바르비투르산 및 티오바르비투르산 유사체인 화합물 123, 124, 132 및 133의 합성
- [512] 에탄올 및 물 (1:1) 용액에서 4-(벤질옥시)벤즈알데히드 (4-(benzyloxy)benzaldehyde) (123b, 1.0 당량(eq.)) 및 바르비투르산 (1.1 당량(eq.)) 또는 티오바르비투르산 (1.1 당량(eq.))의 용액을 80 °C로 가열했다. 냉각한 후, 상기 반응 혼합물에 물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하였고, 물 및 에틸 아세테이트로 세정하여 고체인 화합물 123 및 124를 얻었다.
- [513] 에탄올 및 물 (1:1) 용액에서 3-(벤질옥시)벤즈알데히드(123a, 1.0 당량(eq.)) 및 바르비투르산 (1.1 당량(eq.)) 또는 티오바르비투르산 (1.1 당량(eq.))의 용액을 80 °C로 가열했다. 생성된 침전물을 여과하였고, 물 및 에틸 아세테이트로 세정하여 고체인 화합물 132 및 133을 얻었다.
- [514] 4) (E)-((벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온 유사체[(E)-((benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione analog] 화합물 127 및 136의 합성
- [515] 메탄올 용매에서 3-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123a, 1.0 당량(eq.)) 또는 4-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123b, 1.0 당량(eq.)) 및 트리페닐포스포라닐리덴 숙시니미드(triphenylphosphoranylidene succinimide) (36a, 1.0 당량(eq.))의 용액을 환류 시켰다. 냉각한 후, 생성된 침전물을 여과하였고, 물 및 메탄올로 세정하여 고체인 화합물 127 및 136을 얻었다.
- [516] 5) 화합물 125, 128, 130, 131, 134, 137, 138 및 139의 합성
- [517] 아세트산(AcOH) (1.53 mL/10 당량(eq.))의 소듐 아세테이트) 용매에서 소듐 아세테이트 (3.0 - 10.0 당량(eq.)), 3-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123a, 1.0 당량(eq.)), 3-(벤질옥시)벤질리덴 유사체 합성) 또는 4-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123b, 1.0당량(eq.)), 4-(벤질옥시)벤질리덴 유사체 합성) 및 로다닌 (1.1 당량(eq.)), 화합물 128 및 137 합성), 2,4-티아졸리딘디온(2,4-thiazolidinedione) (1.1 당량(eq.)), 화합물 125 및 134 합성), 2-티오히단토인 (1.1 당량(eq.)), 화합물 130 및 138 합성), 또는 슈도티오히단토인 (1.1 당량(eq.)), 화합물 131 및 139 합성)의 용액을 환류 시켰다. 냉각한 후, 물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하였고 물과 헥산 및 에틸 아세테이트 (1:1)의 공용매로 세정하여 고체인 목적 화합물을 얻었다.
- [518] 6) 화합물 126, 129 및 135의 합성
- [519] 에틸 알콜 및 물 (4 : 1)의 공용매에서 3-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123a, 1.0

당량(eq.), 화합물 135 합성) 또는 4-(벤질옥시)벤즈알데히드 (123b, 1.0 당량(eq.), 화합물 126 및 129 합성), 히단토인 (1.1 - 1.2 당량(eq.)) 또는 크레아티닌(1.1 당량(eq.)) 및 피페리딘 (1.0 당량(eq.))의 용액을 환류 시켰다. 냉각한 후, 물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하였고, 물, 및 헥산 및 에틸 아세테이트 (1 : 1)의 공용매로 세정하여 고체인 목적 생성물을 얻었다.

[520] <실시예 11-1>

5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 123) 합성

[521] 반응시간, 6 시간; 수율, 95%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H), 8.35 (d, 2 H, J=9.0Hz), 8.24(s, 1H), 7.46(d, 2H, J=7.5Hz), 7.40(t, 2H, J=7.5Hz), 7.34(t, 1H, J=7.5Hz), 7.13(d, 2H, J=9.0Hz), 5.23(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 164.5, 163.2, 162.8, 155.5, 150.9, 138.1, 137.0, 129.2, 128.8, 128.5, 126.0, 116.3, 115.3, 70.3.

[522] <실시예 11-2>

5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 124) 합성

[523] 반응시간, 2 시간; 수율, 98.1%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1 H), 12.27 (s, 1 H), 8.40 (d, 2 H, J=9.0Hz), 8.25(s, 1H), 7.47(d, 2H, J=7.5Hz), 7.40(t, 2H, J=8.0Hz), 7.34(t, 1H, J=7.5Hz), 7.15(d, 2H, J=9.0Hz), 5.25(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 179.0, 163.7, 162.9, 160.6, 156.6, 138.5, 136.9, 129.2, 128.8, 128.6, 126.1, 116.4, 115.5, 70.4.

[524] <실시예 11-3>

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 125) 합성

[525] 반응시간, 36 시간; 수율, 82.7%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (br s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J=8.5Hz), 7.45(d, 2H, J=7.0Hz), 7.39(t, 2H, J=7.0Hz), 7.34(t, 1H, J=7.0Hz), 7.17(d, 2H, J=8.5Hz), 5.18(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 168.6, 168.1, 160.7, 137.2, 132.7, 132.4, 129.2, 128.7, 128.5, 126.4, 121.1, 116.4, 70.2.

[526] <실시예 11-4>

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 126) 합성

[527] 반응시간, 14 시간; 수율, 42.9%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (br s, 1 H), 10.41 (br s, 1 H), 7.57 (d, 2 H, J=8.5Hz), 7.44(d, 2H, J=7.5Hz), 7.38(t, 2H, J=8.0Hz), 7.32(t, 1H, J=7.5Hz), 7.02(d, 2H, J=9.0Hz), 6.37(s, 1H), 5.14(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 166.3, 159.2, 156.3, 137.5, 131.7, 129.1, 128.6, 128.4, 126.8, 126.3, 115.8, 109.2, 69.9.

- [528] <실시예 11-5>
(E)-3-(4-(벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 127) 합성
- [529] 반응시간, 3 시간; 수율, 85.7%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.42(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.36(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.29(t, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.06(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.14(s, 2H), 3.56(d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 176.5, 172.8, 160.2, 137.4, 132.7, 132.0, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 124.9, 116.0, 70.0, 35.4.
- [530] <실시예 11-6>
(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 128) 합성
- [531] 반응시간, 10 시간; 수율, 75.9%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42(d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.15(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.16(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 196.2, 170.2, 161.1, 137.1, 133.4, 132.5, 129.2, 128.7, 128.5, 126.3, 123.1, 116.6, 70.2.
- [532] <실시예 11-7>
(E/Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(E/Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 129) 합성
- [533] 반응시간, 48 시간; 수율, 26.9%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44-7.27(m, 10H), 7.17(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 6.40(s, 1H), 6.14(s, 1H), 5.19(s, 2H), 5.09(s, 2H), 3.12(s, 3H), 2.91(s, 3H).
- [534] <실시예 11-8>
(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 130) 합성
- [535] 반응시간, 9 시간; 수율, 85.6%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H), 7.72 (d, 2 H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33(t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.05(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.45(s, 1H), 5.17(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 179.3, 166.5, 160.0, 137.4, 132.8, 129.1, 128.6, 128.4, 126.6, 125.7, 115.9, 112.7, 70.0.
- [536] <실시예 11-9>
(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 131) 합성
- [537] 반응시간, 9 시간; 수율, 80.1%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (br s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.39(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33(t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.15(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.16(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 181.2, 176.1, 160.0, 137.3, 131.9, 129.6, 129.2, 128.6, 128.5, 127.3, 127.3, 116.2, 70.1.

- [538] <실시예 11-10>
5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 132) 합성
- [539] 반응시간, 5 분; 수율, 54.3%; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1 H), 11.23 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.40-7.36(m, 3H), 7.33(t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.19(brd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.13(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 164.1, 162.3, 158.4, 155.0, 150.9, 137.4, 134.5, 129.8, 129.2, 128.6, 128.5, 126.9, 120.0, 119.8, 119.3, 70.0.
- [540] <실시예 11-11>
5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 133) 합성
- [541] 반응시간, 4 시간; 수율, 51.9%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1 H), 12.33 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.43 (d, 2 H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39-7.30 (m, 3 H), 7.26 (t, 1 H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.19 (dd, 1 H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 5.11 (s, 2 H).
- [542] <실시예 11-12>
(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 134) 합성
- [543] 반응시간, 10 시간; 수율, 50.9%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 1 H), 7.43-7.39 (m, 3 H), 7.36 (t, 2 H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.18(bris, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 5.13(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 168.5, 168.0, 159.4, 137.4, 135.1, 132.3, 131.1, 129.1, 128.6, 128.4, 124.7, 122.9, 117.9, 116.7, 70.0.
- [544] <실시예 11-13>
- [545] (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 135) 합성
- [546] 반응시간, 48 시간; 수율, 32%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H), 7.43 (d, 2 H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.16(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.94(dd, 1H, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 6.34(s, 1H), 5.13(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6) δ 166.2, 159.3, 156.4, 137.7, 135.0, 130.5, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 122.9, 115.9, 115.8, 108.9, 69.9.
- [547] <실시예 11-14>
(E)-3-(3-(벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 136) 합성
- [548] 반응시간, 3 시간; 수율, 55%; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1 H), 7.43 (d, 2 H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38-7.34(m, 3H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.16(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.13(s, 2H), 3.59(s, 2H); ^{13}C NMR(100MHz,

DMSO-d₆) δ 176.4, 172.6, 159.2, 137.6, 136.2, 132.1, 130.7, 129.1, 128.6, 128.4, 128.0, 123.4, 117.2, 116.6, 69.9, 35.4.

[549] <실시예 11-15>

(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 137) 합성

[550] 반응시간, 2 시간; 수율, 56.3%; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (s, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.36 (t, 2 H, J=7.2Hz), 7.30(t, 1H, J=7.2Hz), 7.18(d, 1H, J=1.6Hz), 7.13-7.11(m, 2H), 5.13(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 196.4, 170.0, 159.4, 137.3, 135.0, 132.2, 131.3, 129.2, 128.6, 128.4, 126.6, 123.4, 118.3, 117.1, 70.1.

[551] <실시예 11-16>

(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 138) 합성

[552] 반응시간, 4 시간; 수율, 57.4%; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1 H), 12.18 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H, J=7.5Hz), 7.39(t, 2H, J=7.5Hz), 7.35-7.31(m, 4H), 7.02(brd, 1H, J=8.0Hz), 6.44(s, 1H), 5.16(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 180.0, 166.5, 159.2, 137.6, 134.3, 130.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.5, 123.7, 116.7, 116.6, 112.2, 70.0;

[553] <실시예 11-17>

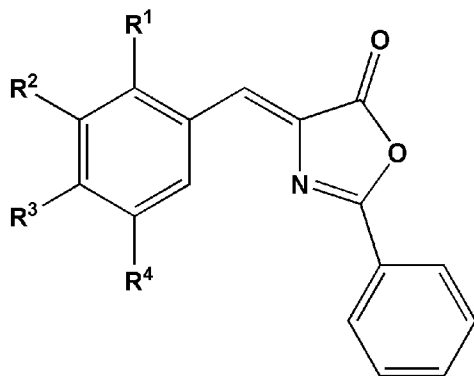
(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 139) 합성

[554] 반응시간, 3 시간; 수율, 43.2%; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.43 (d, 2 H, J=7.6Hz), 7.41-7.35(m, 3H), 7.30(t, 1H, J=7.6Hz), 7.19(d, 1H, J=1.6Hz), 7.12(d, 1H, J=8.0Hz), 7.05(dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 5.12(s, 2H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 180.9, 176.2, 159.4, 137.4, 136.2, 131.0, 130.4, 129.6, 129.2, 128.6, 128.5, 122.4, 116.9, 116.3, 70.0.

[555] <실시예 12> 화합물 140 내지 150 합성

[556] 하기 표 11은 (Z)-4-(치환된 벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온 유사체 [(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one analog] 화합물 140 - 150의 치환 패턴을 설명하기 위한 것이다.

[557]



[558] 표 11

[Table 11]

화합물	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
140	H	H	AcO	H
141	H	AcO	AcO	H
142	OH	H	AcO	H
143	H	OMe	AcO	H
144	H	OEt	AcO	H
145	H	AcO	OMe	H
146	H	H	OMe	H
147	H	OMe	OMe	H
148	H	OMe	OMe	OMe
149	OMe	H	OMe	H
150	H	OMe	AcO	OMe

[559] OMe는 메톡시, OEt는 에톡시기, AcO는 아세테이트기를 나타냄.

[560] (Z)-4-(치환된 벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온 유사체 [(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one analog] 화합물 140 - 150의 합성을 다음과 같이 수행하였다. 즉, 무수 아세트산 (1.5 당량(eq.) + 추가적인 1.0 당량(eq.) × 벤즈알데히드의 하이드록실기의 개수) 용매에서 치환된 벤즈알데히드 (1.0 당량(eq.)), 히프릭산(hippuric acid) (1.1 당량(eq.)) 및 소듐 아세테이트 (1.0 당량(eq.))의 용액을 60 °C로 가열하거나(화합물 140, 141, 143, 144, 146 및 150의 경우) 또는 환류 시켰다(화합물 142, 145, 147, 148 및 149의 경우). 냉각한 후, 메탄올 및 물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하였고, 물 및 메탄올로 세정하여 목적 화합물을 얻었다.

[561] <실시예 12-1> (Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 140) 합성

[562] 반응시간, 10 분; 수율, 63.9%; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, 2 H, J=8.5Hz), 8.18(d, 2H, J=8.0Hz), 7.63(t, 1H, J=7.5Hz), 7.54(t, 2H, J=7.5Hz), 7.23(d, 2H, J=8.0Hz), 7.22(s, 1H), 2.34(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 169.2, 167.8, 163.9, 152.9, 134.0, 133.7, 133.4, 131.4, 130.7, 129.2, 128.6, 125.7, 122.4, 21.5.

[563] <실시예 12-2> (Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 141) 합성

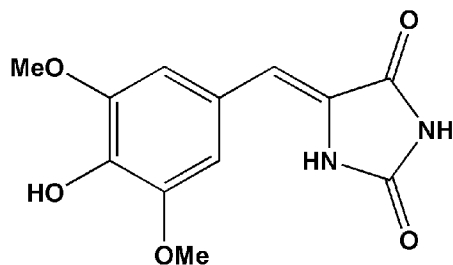
- [564] 반응시간, 10 분; 수율, 37.5%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, 2 H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.11(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.00(d, 1H, $J=1.6$, 8.4Hz), 7.59(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.30(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.3, 168.1, 167.5, 164.3, 144.4, 142.5, 134.1, 133.8, 132.4, 131.1, 129.7, 129.2, 128.7, 127.1, 125.6, 124.1, 21.0, 20.9.
- [565] <실시예 12-3>
(Z)-3-하이드록시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 142) 합성
- [566] 반응시간, 6 시간; 수율, 15.0%; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.93 (d, 2 H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.56(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.10(dd, 1H, $J=2.5$, 8.5Hz), 2.35(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.1, 166.4, 159.0, 151.7, 150.4, 133.6, 132.9, 129.2, 128.7, 127.4, 124.0, 123.2, 119.4, 117.9, 110.3, 21.4.
- [567] <실시예 12-4> (Z)-2-메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 143) 합성
- [568] 반응시간, 10 분; 수율, 46.4%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1 H), 8.09 (d, 2 H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59-7.56(m, 2H), 7.50(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.15(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.93(s, 3H), 2.33(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 167.7, 163.8, 151.5, 142.4, 133.7 133.3, 132.6, 131.1, 129.2, 128.5, 126.3, 125.7, 123.4, 115.6, 56.1, 20.9.
- [569] <실시예 12-5> (Z)-2-에톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 144) 합성
- [570] 반응시간, 10 분; 수율, 24.8%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 2 H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.05(s, 1H), 7.60(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.17(q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32(s, 3H), 1.46(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.9, 167.7, 163.7, 150.9, 142.7, 133.6, 133.3, 132.5, 131.3, 129.2, 128.5, 126.2, 125.7, 123.3, 116.6, 64.6, 20.9, 14.9.
- [571] <실시예 12-6> (Z)-2-메톡시-5-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 145) 합성
- [572] 반응시간, 3 시간; 수율, 55.2%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, 2 H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.06(s, 1H), 7.93(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 7.01(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.88(s, 3H), 2.35(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 169.0, 167.9, 163.1, 153.9, 140.2, 133.4, 132.7, 132.1, 131.0, 129.1, 128.5, 127.0, 126.6, 125.9, 112.4, 56.3, 20.9.

- [573] <실시예 12-7>
(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 146) 합성
- [574] 반응시간, 10 분; 수율, 27.7%; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, 2 H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.17(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.52(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.22(s, 1H), 7.00(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.89(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.2, 162.7, 162.4, 134.8, 133.2, 132.1, 131.3, 129.1, 128.4, 126.8, 126.0, 114.7, 55.7.
- [575] <실시예 12-8>
(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 147) 합성
- [576] 반응시간, 3 시간; 수율, 55.3%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 1 H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.10(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.54(dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.50(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 6.92(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.01(s, 3H), 3.94(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.1, 162.6, 152.3, 149.4, 133.3, 132.3, 131.4, 129.2, 128.2, 128.0, 127.1, 126.0, 114.1, 111.1, 56.2, 56.1.
- [577] <실시예 12-9>
(Z)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 148) 합성
- [578] 반응시간, 3 시간; 수율, 65.4%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 2 H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.51(s, 2H), 7.50(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 3.94(s, 6H), 3.93(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 167.8, 163.3, 153.4, 141.3, 133.5, 132.5, 131.9, 129.2, 129.1, 128.3, 125.8, 109.9, 61.3, 56.4.
- [579] <실시예 12-10>
(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 149) 합성
- [580] 반응시간, 3 시간; 수율, 65.6%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, 1 H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(s, 1H), 7.55(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.49(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.63(dd, 1H, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$), 6.42(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 3.87(s, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.5, 164.3, 162.1, 161.3, 134.8, 132.9, 130.3, 129.0, 128.2, 126.4, 126.3, 116.3, 106.5, 97.9, 55.9, 55.8.
- [581] <실시예 12-11>
(Z)-2,6-디메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 150) 합성
- [582] 반응시간, 10 분; 수율, 21.9%; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2 H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50(s, 2H), 7.48(t, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08(s, 1H), 3.89(s, 6H), 2.35(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 168.6, 167.6, 163.7, 152.5, 133.7, 133.4, 131.8, 131.4, 129.2, 128.4, 125.7, 109.3, 56.4, 20.7.

[583] <실시예 13>

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온
(Z)-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione (화합물 151)의 합성

[584]



[585] 아세트산 (1.6 mL) 용매에서 시링알데히드 (syringaldehyde) (300 mg, 1.65 mmol), 히단토인 (198 mg, 1.98 mmol), 및 소듐 아세테이트 (405 mg, 4.94 mmol) 현탁액을 24 시간 동안 환류 시켰고, 냉각후 생성된 침전물을 여과하였다. 메틸렌 클로라이드 및 소량의 물로 여과 고체를 세정하였다. 감압 하에서 건조한 후, 상기 목적 화합물을 얻었다(192.9 mg, 44.3%).

[586] 노란색 고체; 반응시간, 24 시간; 수율, 44.3%; 녹는점, 266.0-268.5 °C; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 6.82 (s, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 3.81 (s, 6 H); ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 156.5, 148.7, 137.4, 126.2, 123.8, 110.8, 108.0, 56.8; LRMS(ES) m/z 263(M-H).

[587] <실험예 1> *In vitro* ROS 소거활성 분석

[588] 1. 혈관내피세포(YPEN-1) 준비

[589] YPEN-1 세포(rat prostatic endothelial cell line)는 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 받았고, 상기 세포는 2mM L-글루타민, 100mg/ml 스트렙토마이신, 2.5mg/L 암포테리신B, 그리고 5% 불활성화된 태아소혈청(FBS)이 함유된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium, Nissui, Tokyo, Japan)을 이용하여 배양하였다. 또한 세포는 5% CO₂와 95% 공기가 함유된 습한 대기와 같은 조건에서 37°C를 유지하였다. 그리고 5% FBS를 첨가하지 않은 것을 무혈청 배지(SFM, serum-free medium)로 사용하였다. 100mm 플라스틱플라스크(Corning Co., New York, USA)에 2일에 한번씩 서브배양하여 세포주를 유지하였다.

[590] 2. ROS 측정

[591] 종래 알려진 방법(Chem Res Toxicol. 5: 227-231, 1992)에 따른 DCFDA(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) 분석법으로 측정하였다. 즉, 99.9%의 에탄올에 용해한 12.5mM DCFDA와 3차 증류수에 용해한 600U/ml 에스테라아제를 -20°C에 스탁용액으로 저장하였으며, 실험 시 10mM DCFDA와 6U/ml 에스테라아제를 혼합하여 조제된 DCFH(2',7'-dichlorodihydrofluorescein) 용액을 22°C에서 20분간 배양한 후 사용 전까지 암소에서 냉동 보관하였다. 지용성의 DCFDA가 에스테라아제 또는 산화적 가수 분해를 받아 비형광성인

DCFH로 탈아세틸화되며, DCFH는 활성산소에 의해 산화되어 강한 형광을 나타내는 DCF(2',7'-dichlorofluorescein)가 되므로, excitation 파장 485nm 및 emission 파장 530nm에서 형광광도계(GENios, TECAN)로 측정하였다. 활성산소 생성원으로는 SIN-1(3-morpholiniosydnonimine hydrochloride) 50 μ M을 혈관내피세포에 1시간 동안 전처리 하여 사용하였다.

[592] 그 결과, 도 1 내지 도 3과 같이 혈관내피세포에서 발생한 ROS를 양성대조군인 트롤록스(Trolox)만큼 소거하는 효과가 큰 화합물로서 화합물 2, 15, 26, 37, 50, 62, 75, 95, 99, 100, 101, 102, 106, 110, 112를 선별할 수 있었다.

[593] <실험예 2> 티로시나아제 억제 효과 검토

[594] 버섯 유래 티로시나아제를 본 실험의 효소원으로 사용하였다. 티로시나아제 활성은 약간의 변형을 거쳐 종래 알려진 방법(*Life Sci.*, 1999, 65, 241-246)에 따라 분석하였다. 즉, 버섯 유래 티로시나아제 (1000 units) 수용액 20 μ l를 96-well microplate (Nunc, Denmark)에 가하여 1mM L-티로신 용액과 50mM 인산 완충액 (pH 6.5)을 함유한 총 200 μ l 부피의 분석 혼합물을 준비하였다. 상기 분석 혼합물을 25°C에서 30분 동안 배양하였다. 배양 후, 반응 혼합물에서 생성된 도파크롬의 양을 492nm (OD₄₉₂)에서 마이크로플레이트리더 (Hewlett Packard)를 이용하여 측정하였다.

[595] 그 결과, 도 4 내지 도 6과 같이 양성대조군인 코지산(Kojic Acid)보다 티로시네이즈 억제 활성이 우수한 화합물로서 화합물 1, 3, 6, 15, 16, 29, 36, 38, 41, 50, 63, 66, 103, 115, 123을 확인할 수 있었다.

[596] <실험예 3> PPAR 분석

[597] 20 μ l 시료, 10 μ l 4X Fluormone Pan-PPAR Green을 384 well plate에 분주하였으며 10 μ l 4X PPAR alpha-LBD/Tb-anti-GST 또는 10 μ l 4X PPAR gamma-LBD/Tb-anti-GST 항체를 각각 PPAR alpha와 PPAR gamma 분석에 사용하였다. 이때, 시료 화합물을 DMSO에 용해시켜 최종 시료 농도를 100 μ M로 사용하였으며, DMSO 최종 농도를 1% 이내로 유지하였다. 상기 반응혼합물을 2 내지 6 시간 동안 실온에서 방치한 후, 마이크로플레이트리더 (Hewlett Packard)를 이용하여 excitation : 340nm, emission : 485 nm 및 excitation : 340nm, emission : 520 nm에서 각각 흡광도를 측정하여 520 nm / 485 nm 값을 계산하였다. 이때, 음성대조군이 100이라고 가정하였을 때 100에서 음성대조군에 대한 각각 시료들의 값을 뺀 수치를 경쟁활성율(competitive activation rate)이라고 정의 하였습니다. 즉, 경쟁활성율은 음성대조군에 대한 각각 시료들의 결합 비율을 의미한다.

[598] 1. PPAR α

[599] PPAR α 활성은 양성대조군인 페노피브레이트(fenofibrate)의 결합활성이 높지 않아 3단계로 나누었다. 즉, 양성대조군과 비슷한 값(3~10)은 '≒ feno', 양성대조군보다는 활성이 조금 강한 값(10~25)은 '> feno', 활성이 매우 강한 값(25~)은 '>> feno' 로 나타내었으며, 측정시 음성대조군보다 높은 값이 나온

물질을 'ND' 라고 정의하였다. ND가 나오는 이유는 시료 화합물 자체에서 형광을 띄기 때문이라 사료된다.

[600] 도 7에 도시된 바와 같이, 화합물 85 및 93이 양성대조군인 페노피브레이트보다 매우 뛰어난 PPAR α 활성화제인 것으로 확인되었다.

[601] 2. PPAR γ

[602] PPAR γ 활성화는 양성대조군인 로지글리타존(Rosiglitazone)과 비슷한 정도의 활성을 나타내는 물질을 ' $\approx$ Rosi', 로지글리타존보다 뛰어난 활성을 나타내는 물질을 '> Rosi' 로 나타내었으며, PPAR α 와 마찬가지로 측정시 음성대조군보다 높은 값이 나온 물질을 'ND' 라고 정의하였다.

[603] 도 8에 도시된 바와 같이, 화합물 9, 85, 93 및 99가 양성대조군인 로지글리타존보다 뛰어난 PPAR γ 활성화제인 것으로 확인되었다.

[604] 특히, PPAR α 및 PPAR γ 를 동시에 활성화할 수 있는 활성화제로는 화합물 85 및 화합물 93을 들 수 있다.

[605] <실험예 4> 독성실험

[606] 음성 Balb/c 마우스에 화합물 3, 화합물 15, 화합물 50, 화합물 85, 화합물 93, 화합물 115를 0.5% 메틸셀룰로즈 용액에 각각 현탁하여 0.5g/kg, 1g/kg 및 2g/kg의 용량으로 1회 단회 경구투여하고 7일간 마우스의 생존율 및 체중을 조사하였다.

[607] 이러한 투여 후 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

[608] 그 결과, 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

[609] 이상의 결과, 본 발명의 화합물들은 랫트에서 2g/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며, 따라서, 경구 투여 중간치사량(LD50)은 2g/kg 이상인 안전한 물질로 판단되었다.

[610] 하기에 본 발명에 따른 화합물 93을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[611] <처방예 1> 약학조성물의 처방예

[612] <처방예 1-1> 산제의 제조

[613] 화합물 93 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[614] <처방예 1-2> 정제의 제조

[615] 화합물 93 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[616] <처방예 1-3> 캡슐제의 제조

[617] 화합물 93 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고

젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[618] <처방예 1-4> 주사제의 제조

[619] 화합물 93 10 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

[620] <처방예 1-5> 연고제의 제조

[621] 화합물 93 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.

[622] <처방예 2> 화장료 조성물의 처방예

[623] <처방예 2-1> 영양 로션의 제조

[624] 프로필렌글리콜 3.0 중량부, 카르복시폴리머 0.1 중량부, 방부제 미량과 잔량의 정제수를 혼합교반하면서 80 내지 85°C로 가열하여 제조부에 투입한 후 유화기를 작용시키고, 폴리솔베이트60 1.0 중량부, 솔비탄 세스퀴올레이트 0.5 중량부, 유동 파라핀 10.0 중량부, 솔비탄 스테아레이트 1.0 중량부, 친유형 모노스테아린산 글리세린 0.5 중량부, 스테아린산 1.5 중량부, 글리세릴스테아레이트/PEG-400 스테아레이트 1.0 중량부, 트리에탄올아민 0.2 중량부를 80 내지 85°C로 가열하여 투입한 뒤 유화하였다. 유화가 끝나면 교반기를 이용하여 교반하면서 50°C까지 열 냉각한 뒤 향료 미량을 투입하고, 45°C까지 냉각한 뒤 색소 미량을 투입하고, 35°C에서 화합물 93을 투입하여 25°C까지 냉각한 뒤 숙성시켰다.

[625] <처방예 2-2> 영양 크림의 제조

[626] 카르복시폴리머 0.3 중량부, 부틸렌글리콜 5.0 중량부, 글리세린 3.0 중량부 및 잔량의 정제수를 혼합교반하면서 80 내지 85°C로 가열하여 제조부에 투입한 후 유화기를 작용시키고, 스테아린산 2.0 중량부, 세틸알콜 2.0 중량부, 글리세릴모노스테아레이트 2.0 중량부, 폴리옥시에틸렌솔비탄모노스테아레이트 0.5 중량부, 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량부, 글리세릴모노스테아레이트/글리세릴스테아레이트/폴리옥시에틸렌스테아레이트 1.0 중량부, 왁스 1.0 중량부, 유동파라핀 4.0 중량부, 스쿠알란 4.0 중량부, 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 4.0 중량부를 80 내지 85°C로 가열하여 투입한 뒤 트리에탄올아민 0.5 중량부를 투입하여 유화하였다. 유화가 끝나면 교반기를 이용하여 교반하면서 35°C까지 냉각한 뒤 화합물 93을 투입하여 25°C까지 냉각한 뒤 숙성시켰다.

[627] <처방예 2-3> 워시폼의 제조

[628] TEA-코코일 글루타메이트 30.0 중량부, 디소듐 라우레스 설펜시네이트글리세린 10.0 중량부, 글리세린 10.0 중량부, 코카마이드 DEA 2.0 중량부, PEG-120 메칠글루코오스 디올리에이트 1.0 중량부, 메칠글루세스-20

0.5 중량부, PEG-150 펜타에리트리틸 테트라 스테아레이트 0.5 중량부, 테트라소듐 EDTA 0.05 중량부 및 방부제 미량을 순차적으로 제조부에 투입하고 60 내지 65°C로 가열한 후 15분 동안 교반하였다. 교반이 끝나면 정제수의 일부를 투입하여 30분 동안 교반한 후, 다시 정제수의 일부를 천천히 투입하고 30분 동안 교반한 후 35°C까지 냉각하고, 화합물 93과 향료를 투입하여 25°C까지 냉각한 뒤 숙성시켰다.

[629] <처방예 3> 건강보조식품

[630] <처방예 3-1> 건강식품의 제조

[631] 화합물 93 1 mg, 비타민 혼합물 적량(비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0 mg, 비타민 B 1 0.13 mg, 비타민 B 2 0.15 mg, 비타민 B 6 0.5 mg, 비타민 B 12 0.2 μ g, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7 mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5 mg) 및 무기질 혼합물 적량(황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼륨 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼륨 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg)을 혼합한 다음 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다.

[632] <처방예 3-2> 건강음료의 제조

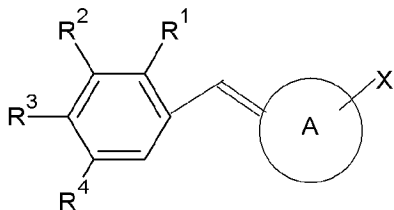
[633] 화합물 93 1 mg, 구연산 1000 mg, 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g 및 정제수를 가하여 전체 900 mL가 되도록 하며, 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85°C에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 채득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하였다.

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]

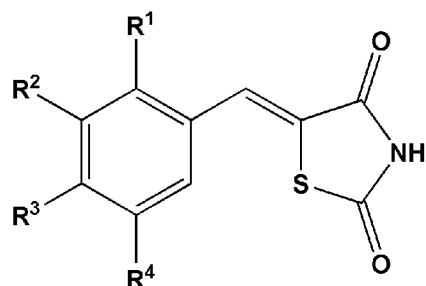


상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4 알콕시, 할로젠, 아세톡시 또는 벤질옥시 중 어느 하나이고, X는 H, 페닐 또는 C1 내지 C4 알킬 중 어느 하나이며, A는 방향족 또는 헤테로고리환 중 어느 하나로서, 티아졸리딘-2,4-디온, 피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 피롤리딘-2,5-디온, 2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온, 2-티옥소티아졸리딘-4-온, 2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온, 2-메틸옥사졸-5(4H)-온, 2-티옥소이미다졸리딘-4-온, 2-이미노티아졸리딘-4-온 및 2-페닐옥사졸-5(4H)-온으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

[청구항 2]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 2]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 3]

청구항 2에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 1);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 2);

(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온

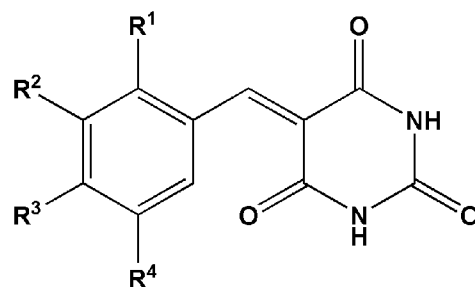
[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 3);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 4);
 (Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 5);
 (Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 6);
 (Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 7);
 (Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 8);
 (Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 9);
 (Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 10);
 (Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 11);
 (Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 12); 및
 (Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온
 [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 13)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 4]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 3]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 5]

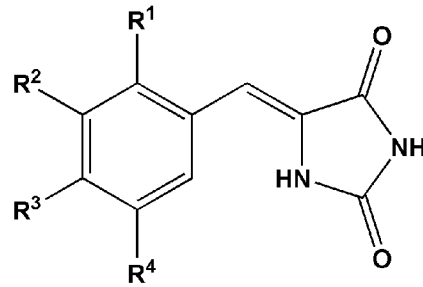
청구항 4에 있어서, 상기 화합물은

5-(4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 14);
 5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 15);
 5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 16);
 5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 17);
 5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 18);
 5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 19);
 5-(4-메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 20);
 5-(3,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 21);
 5-(2,4-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 22);
 5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 23); 및
 5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 24)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 6]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 4]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 브롬 중 어느 하나임.

[청구항 7]

청구항 6에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 25);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 26);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 27);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 28);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 29);

(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 30);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 31);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 32);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 33);

(Z)-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 34); 및

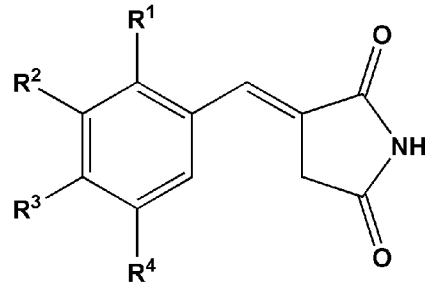
(Z)-5-(3-브로모-4-하이드록시벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-Bromo-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 35)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 8]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는

화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 5]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 9]

청구항 8에 있어서, 상기 화합물은

(E)-3-(4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 36);

(E)-3-(3,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 37);

(E)-3-(2,4-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 38);

(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 39);

(E)-3-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온(화합물 40)[(E)-3-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 40);

(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 41);

(E)-3-(4-메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-Methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 42);

(E)-3-(3,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 43);

(E)-3-(3,5-디하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,5-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 44);

(E)-3-(2,4-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 45);

(E)-3-(2-하이드록시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(2-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 46);

(E)-3-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 47); 및

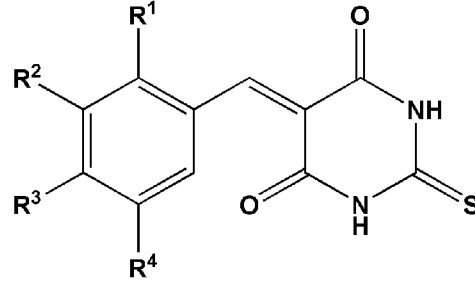
(E)-3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-

3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 48)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 10]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 6]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 11]

청구항 10에 있어서, 상기 화합물은

5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 49);

5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 50);

5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 51);

5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 52);

5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 53);

5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 54);

5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 55);

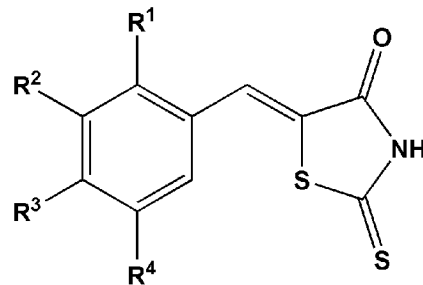
5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 56);

H)-디온[5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 56);
 5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 57);
 5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 58);
 2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 59); 및
 5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소디하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 60)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 12]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 7로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 7]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 13]

청구항 12에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 61);
 (Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 62);
 (Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 63);
 (Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 64);
 (Z)-5-(3-메톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Methoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 65);

(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 65);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 66);

(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 67);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 68);

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 69);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 70);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 71);

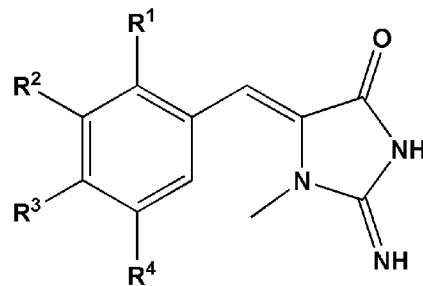
(Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)thiazolidine-4-one](화합물 72); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 73)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 14]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 8]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 15]

청구항 14에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 74);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 75);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 76);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 77);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 78);

(Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 79);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 80);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 81);

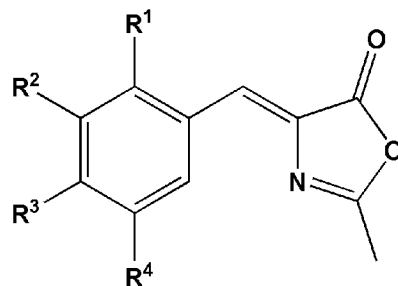
(Z)-2-이미노-1-메틸-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-1-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 82); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 82a)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 16]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 9로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 9]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시, 아세톡시 또는 브롬 중 어느 하나임.

[청구항 17]

청구항 16에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 83);

(Z)-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌

디아세테이트[(Z)-4-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 84);

(Z)-3-하이드록시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 85);

(Z)-2-메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 86);

(Z)-2-에톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 87);

(Z)-2-메톡시-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 88);

(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 89);

(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 90);

(Z)-5-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,3-페닐렌

디아세테이트[(Z)-5-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,3-phenylene diacetate](화합물 91);

(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 92);

(Z)-4-(2-하이드록시벤질리덴)-2-메틸옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2-Hydroxybenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one](화합물 93);

(Z)-2-메틸-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 94);

(Z)-2,6-디메톡시-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐

아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 95);

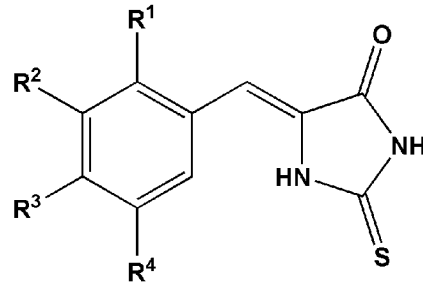
(Z)-2-브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Bromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 96); 및

(Z)-2,6-디브로모-4-((2-메틸-5-옥소옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dibromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenylacetate](화합물 97)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 18]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 10로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 10]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 19]

청구항 18에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 98);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 99);

(Z)-5-(2,4-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 100);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 101);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온(화합물

102)(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one(화합물 102);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-

온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 103);

(Z)-5-(4-메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 104);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 105);

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 106);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 107);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 108);

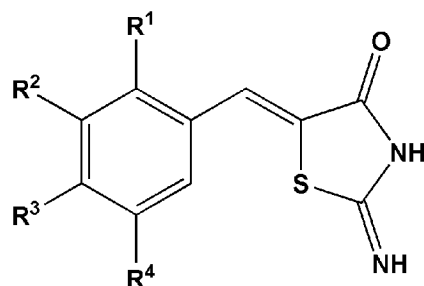
(Z)-2-티옥소-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)이미다졸리딘-4-온[(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one](화합물 109); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 110)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 20]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 11로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 11]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH 또는 C1 내지 C4의 알콕시 중 어느 하나임.

[청구항 21]

청구항 20에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 111);

(Z)-5-(3,4-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 112);

(Z)-5-(4-하이드록시-3-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[

(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 113);

(Z)-5-(3-에톡시-4-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 114);

(Z)-5-(3-하이드록시-4-메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 115);

(Z)-2-이미노-5-(4-메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 116);

(Z)-5-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 117);

(Z)-5-(3,5-디하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 118);

(Z)-5-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 119);

(Z)-5-(2-하이드록시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 120);

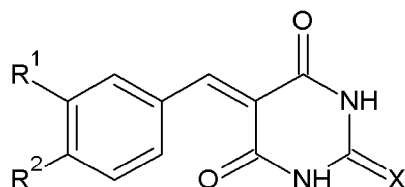
(Z)-2-이미노-5-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)티아졸리딘-4-온[(Z)-2-Imino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidin-4-one](화합물 121); 및

(Z)-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 122)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 22]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 12로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 12]



상기 식에서, R¹ 내지 R²는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 O 또는 S 중 어느 하나임.

[청구항 23]

청구항 22에 있어서, 상기 화합물은

5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물

123);

5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소다하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 124);

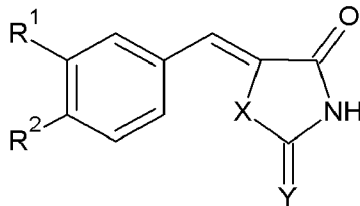
5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)피리미딘-2,4,6(1H,3H,5H)-트리온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione](화합물 132); 및

5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소다하이드로피리미딘-4,6(1H,5H)-디온[5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione](화합물 133)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 24]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 13으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 13]



상기 식에서, R¹ 내지 R²는 각각 다르며 H 또는 벤질옥시 중 어느 하나이며, X는 S, CH₂, NH 또는 NCH₃ 중 어느 하나이고, Y는 O, S 또는 NH 중 어느 하나임.

[청구항 25]

청구항 24에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 125);

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 126);

(E)-3-(4-(벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 127);

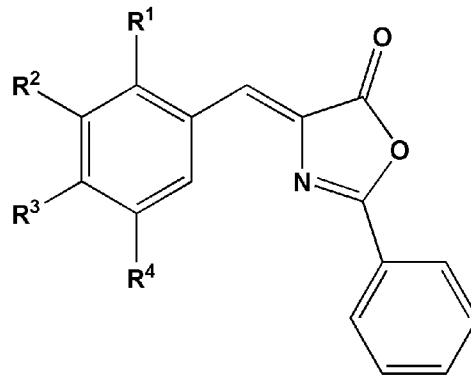
(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 128);

(E/Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노-1-메틸이미다졸리딘-4-온[(E/Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one](화합물 129);

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 130);

(Z)-5-(4-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 131);

(Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione](화합물 134);
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)이미다졸리딘-2,4-디온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione](화합물 135);
 (E)-3-(3-(벤질옥시)벤질리덴)피롤리딘-2,5-디온[(E)-3-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione](화합물 136);
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one](화합물 137);
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one](화합물 138);
 및
 (Z)-5-(3-(벤질옥시)벤질리덴)-2-이미노티아졸리딘-4-온[(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one](화합물 139)로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.
 청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 14로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:
 [화학식 14]



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 각각 같거나 다를 수 있으며, H, OH, C1 내지 C4의 알콕시 또는 아세톡시 중 어느 하나임.

청구항 26에 있어서, 상기 화합물은

(Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 140);
 (Z)-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](화합물 141);
 (Z)-3-하이드록시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-3-Hydroxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)

[청구항 26]

[청구항 27]

methyl)phenyl acetate](화합물 142);

(Z)-2-메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 143);

(Z)-2-에톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Ethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 144);

(Z)-2-메톡시-5-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2-Methoxy-5-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 145);

(Z)-4-(4-메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 146);

(Z)-4-(3,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 147);

(Z)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시벤질리덴)옥사졸-5(4H)-온[(Z)-2-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](화합물 148);

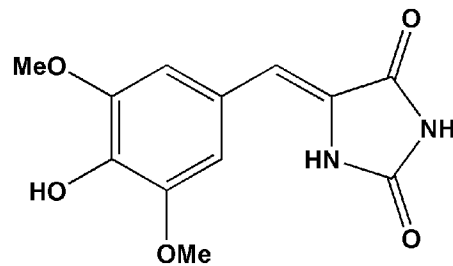
(Z)-4-(2,4-디메톡시벤질리덴)-2-페닐옥사졸-5(4H)-온[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](화합물 149); 및

(Z)-2,6-디메톡시-4-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리덴)메틸)페닐 아세테이트[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](화합물 150)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 28]

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 15로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

[화학식 15]



[청구항 29]

청구항 1 내지 청구항 28 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백용 조성물.

[청구항 30]

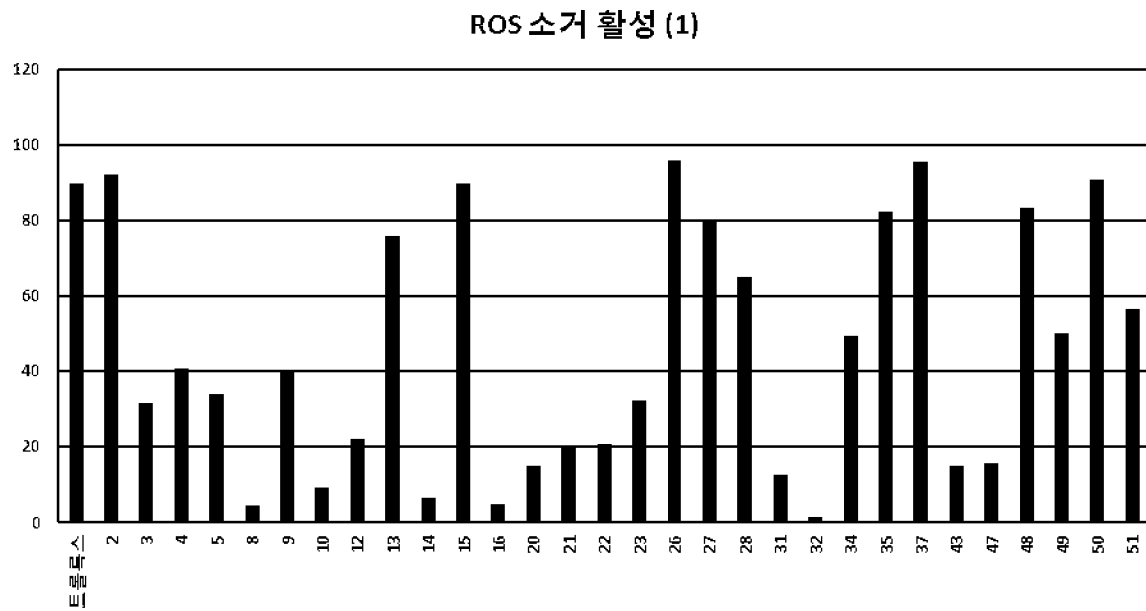
청구항 1 내지 청구항 28 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 항산화용 조성물.

[청구항 31]

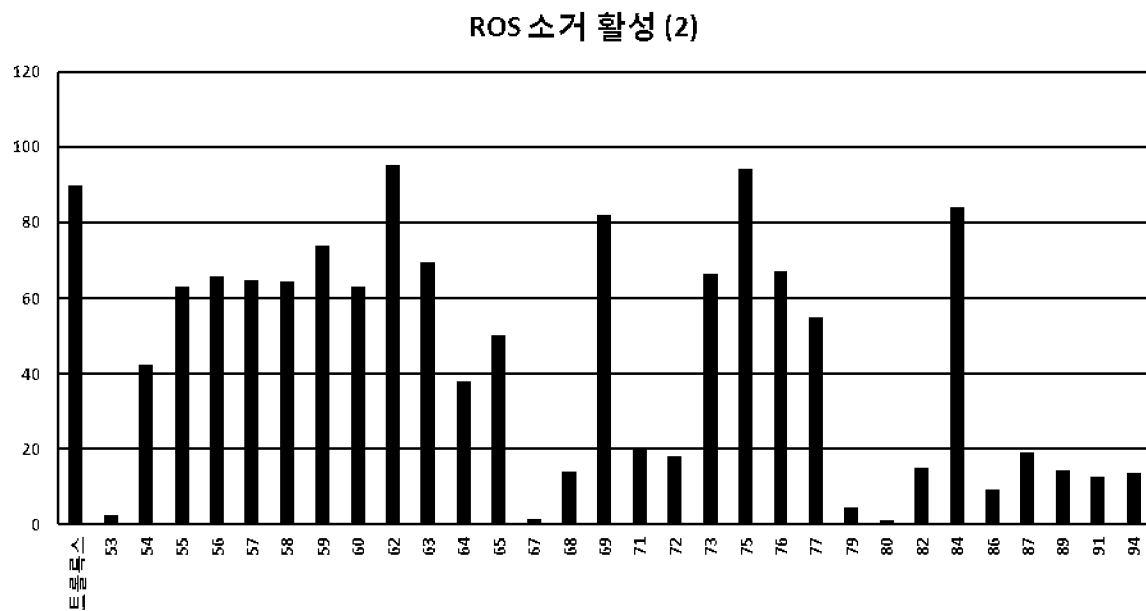
청구항 30에 있어서, 상기 산화 관련 질환은 피부노화, 피부색소침착증, 주름, 건선 또 습진 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학조성물.

- [청구항 32] 청구항 1 내지 청구항 28 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 함유하며, 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(Peroxisome Proliferator-activated Receptor: PPAR)의 작용에 의해 조절되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 33] 청구항 32에 있어서, 상기 PPAR은 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 알파(PPAR α) 또는 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ)인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 34] 청구항 32에 있어서, 상기 질환은 비만, 대사성 질환 또는 심혈관계 질환 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 35] 청구항 34에 있어서, 상기 대사성 질환은 고지질혈증, 당뇨병증, 고인슐린혈증, 고요산혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 대사증후군(Syndrome X) 및 내피기능장애 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 36] 청구항 34에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 응집전 상태(Precoagulant state), 이상 지질혈증 및 아테롬성 경화증성 질환 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

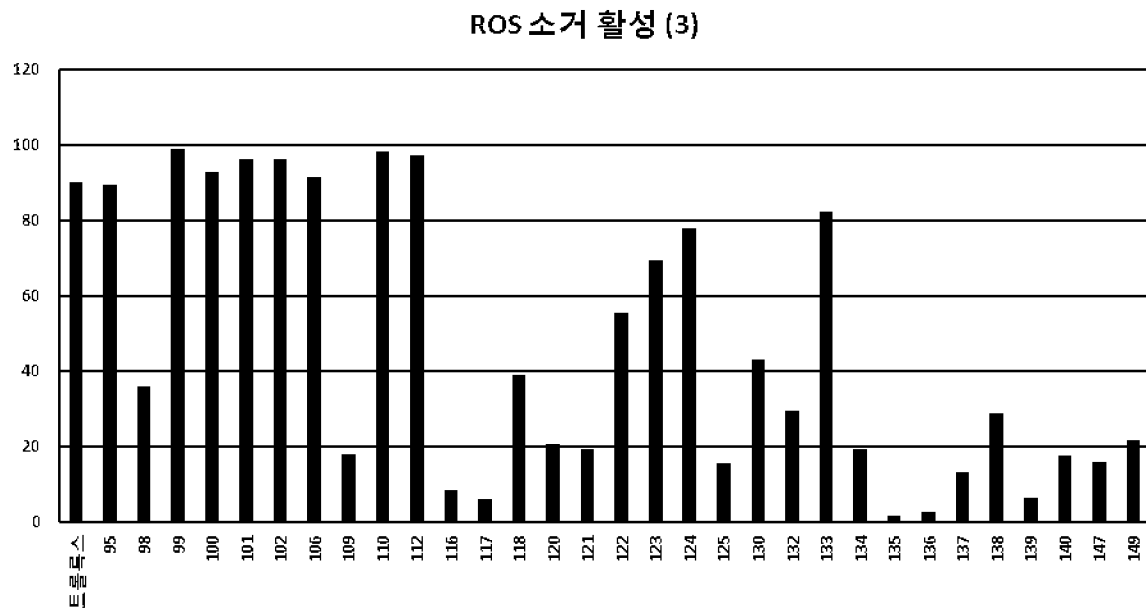
[Fig. 1]



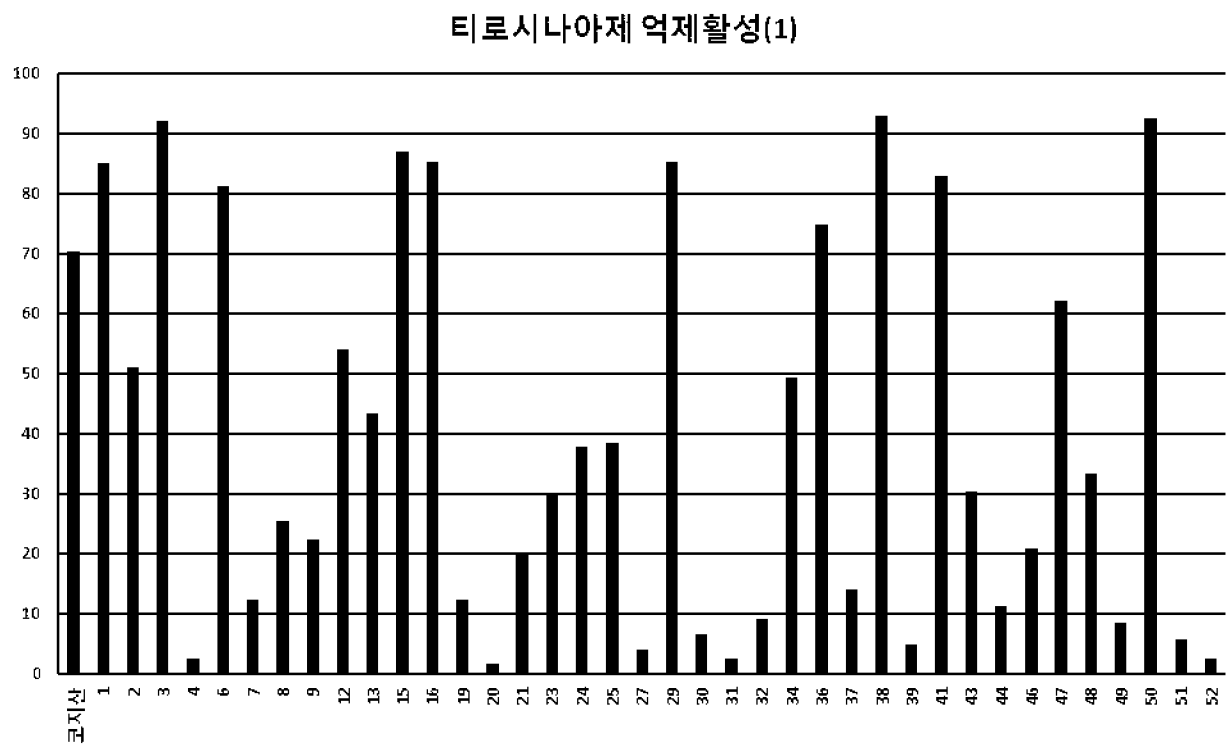
[Fig. 2]



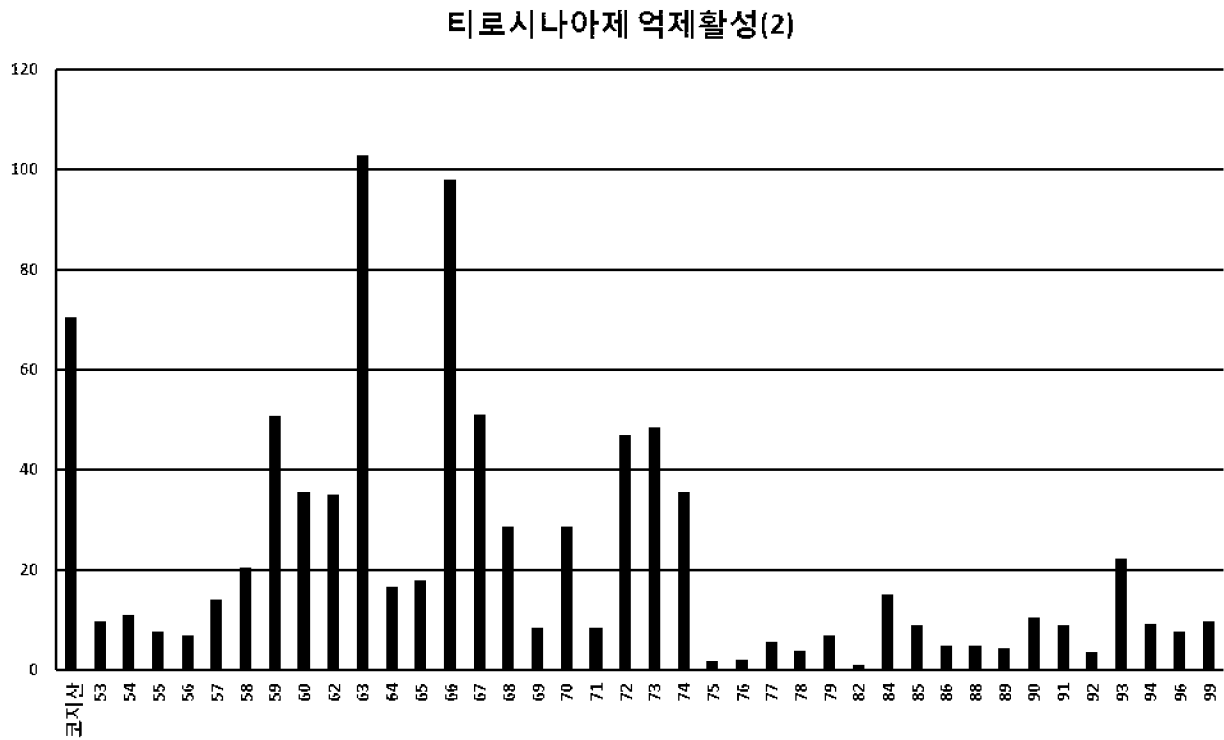
[Fig. 3]



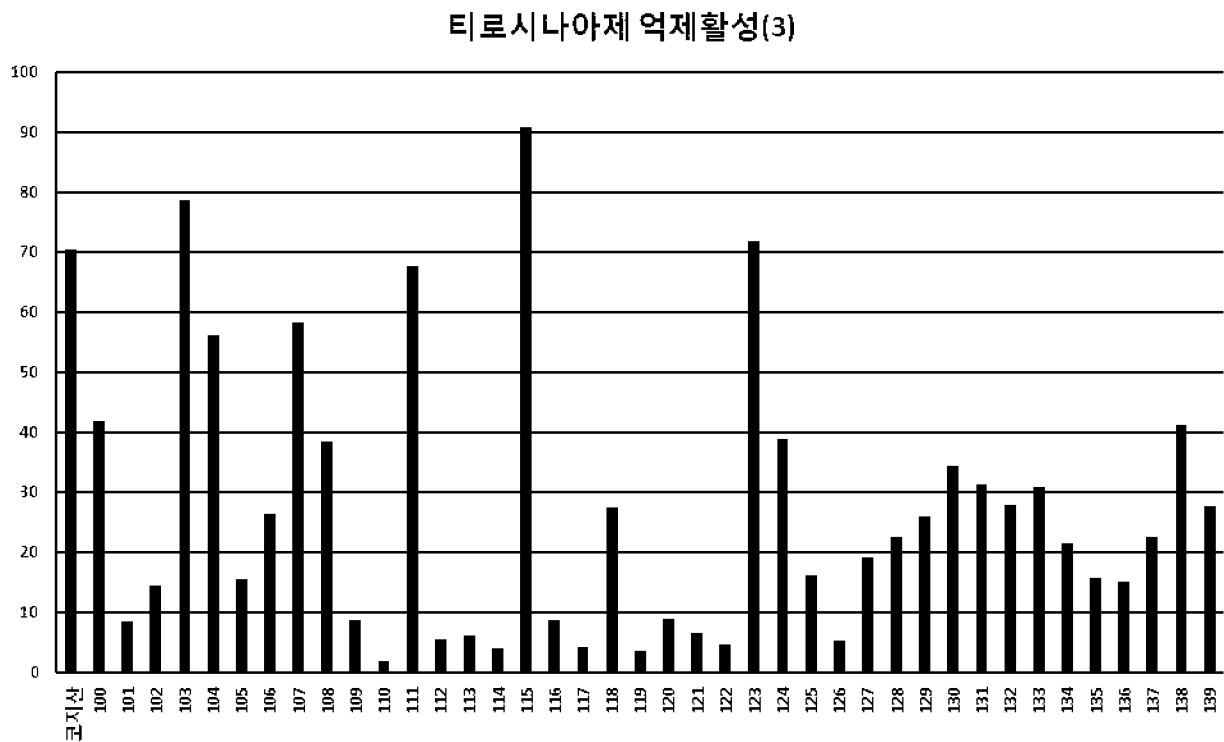
[Fig. 4]



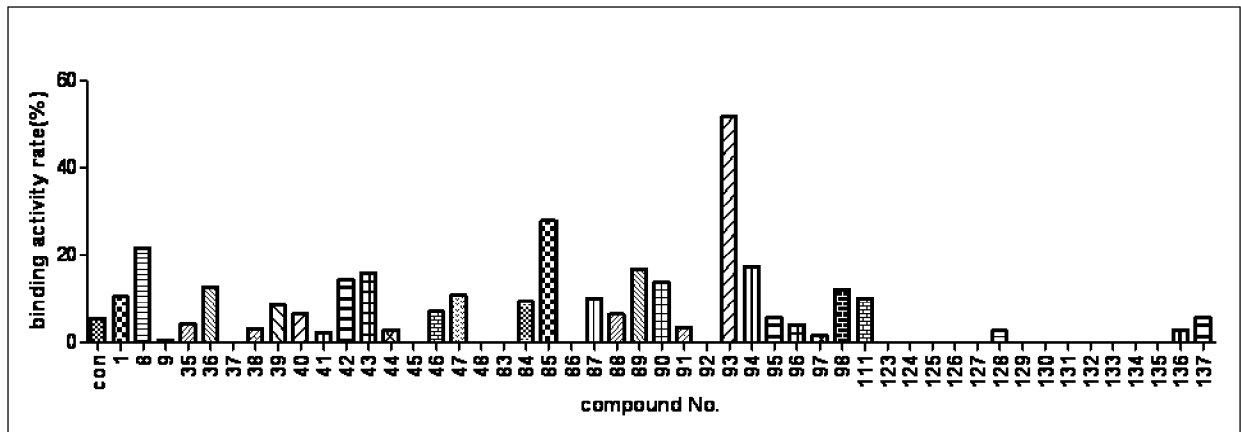
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]

