

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6000981号
(P6000981)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	8/49	(2006. 01)	A 6 1 K	8/49	
A 6 1 Q	19/02	(2006. 01)	A 6 1 Q	19/02	
A 6 1 K	31/426	(2006. 01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 P	17/00	(2006. 01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006. 01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

請求項の数 1 (全 82 頁)

(21) 出願番号 特願2013-553354 (P2013-553354)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月8日 (2012. 2. 8)
 (65) 公表番号 特表2014-510719 (P2014-510719A)
 (43) 公表日 平成26年5月1日 (2014. 5. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/000899
 (87) 国際公開番号 W02012/108677
 (87) 国際公開日 平成24年8月16日 (2012. 8. 16)
 審査請求日 平成27年2月5日 (2015. 2. 5)
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0011543
 (32) 優先日 平成23年2月9日 (2011. 2. 9)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 511123902
 プサン ナショナル ユニヴァーシティ
 インダストリー ユニヴァーシティ
 Pusan National University Industry-University
 大韓民国 609-735 プサン クム
 ジョン-グ チャンジョン-ドン 30
 プサン ナショナル ユニヴァーシティ
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100136858
 弁理士 池田 浩
 (74) 代理人 100175606
 弁理士 上利 美由紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚美白、抗酸化及びPPAR活性を有する新規化合物及びその医学的用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(Z) - 5 - (4-ヒドロキシベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z) - 5 - (4-hydroxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione] (化合物 1) と、

(Z) - 5 - (2, 4-ジヒドロキシベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z) - 5 - (2, 4-dihydroxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione] (化合物 3) と、

(Z) - 5 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン) チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z) - 5 - (3-hydroxy-4-methoxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione] (化合物 6) と、

からなる群から選択された何れか1つの化合物を含有する皮膚美白用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚美白、抗酸化及びPPAR活性を有する新規化合物及びその医学的用途に関する。

【背景技術】

【0002】

人の皮膚色は、メラニン、カロチン、ヘモグロビンの量によって決定され、そのうち、

メラニンが最も決定的な要素として作用する。メラニン色素は、黒い色素とタンパク質との複合体形態を有するフェノール系高分子物質であって、紫外線遮断の役割を果たして、メラニン色素が不足な人は、日光に非常に敏感であって、火傷を負いやすく、若い年齢でも、皮膚癌の発生確率が高い。一方、短波長の紫外線及び発癌物質は、皮膚で有害な自由ラジカルを形成するが、メラニンは、このような自由ラジカルなどを除去して、タンパク質と遺伝子とを保護する有用な役割を果たす。したがって、メラニン量が多いということは、物理的または化学的毒性物質から皮膚を保護することができる効果的な対応体系を有しているということを意味する。

【0003】

メラニンは、色素細胞内に存在するチロシナーゼの作用によってチロシンから複雑な過程を経て生成される。この際、生成されたメラニンは、皮膚細胞に伝達され、表皮剥離と共にメラニンが喪失されて消滅する循環作用を見せる。このようなメラニン生成過程は、自然的に起こる現象であって、正常状態の皮膚では、メラニンの過剰生成が起こらない。しかし、皮膚が、外部の刺激、例えば、紫外線、環境汚染またはストレスなどに反応すれば、メラニンが過剰生成されて皮膚外に排出されず、角質形成細胞 (keratinocyte) に伝達されて、皮膚の表皮層に蓄積されて、シミ、そばかす及び老人性黒子などの深刻な美容上の問題を起こすだけではなく、皮膚老化を促進し、皮膚癌を誘発する。

【0004】

一方、皮膚でのメラニン色素沈着の防止は、主に次の4種の観点で研究された。第1に、メラニン合成の主酵素であるチロシナーゼ活性を調節するために、チロシナーゼ合成阻害物質や、チロシナーゼの基質に対する拮抗物質を開発する。第2に、動物のメラニン生成場所であるメラノサイトの機能を低下させるために、メラノサイトに毒性を表わす物質を開発する。第3に、メラニン合成経路の中間代謝物質であるドーパ (dopa) の酸化防止のために、ドーパ還元物質を開発する。最後に、メラニン生成機構である第1酵素チロシナーゼとドーパクロム (DOPA chrome) とからDHICA (5, 6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid) への変換を触媒する第2酵素であるドーパクロムトートメラーゼ (DOPA chrome tautomerase)、及びDHICAからインドール-5, 6-キノン-2-カルボン酸 (indole-5, 6-quinone-2-carboxylic acid) への変換を触媒する第3酵素の活性を同時に減少させる。

【0005】

最近、東洋圏の女性は、白玉のように白くて綺麗な皮膚を好み、これを美の重要な基準にしているために、皮膚色素異常沈着の治療及び美容欲求充足のための美白剤に対する開発が活発になされている。

【0006】

美白剤の開発において、生成されたメラニン色素を還元させて脱色する方法と、メラニン色素を形成する酵素であるチロシナーゼの活性を抑制する方法とが知られている。しかし、メラニン色素を還元させるために使われるトコフェロールやビタミン類などを使った美白剤は、メラニン色素の脱色効果が非常に微々たると知られている。したがって、チロシナーゼの活性を阻害させることによって、メラニン色素の生成を抑制する阻害剤が注目されている。

【0007】

従来の化粧品分野では、美白成分として、例えば、コウジ酸 (Kojic acid)、アルブチン (Arbutin) のようなチロシナーゼ酵素活性を抑制する物質、ヒドロキノン (Hydroquinone)、ビタミンC (L-Ascorbic acid) 及びこれらの誘導体と各種植物抽出物とが使われた。しかし、処方系中での安定性が悪くて分解されて着色されるか、異臭の発生、生体レベルでの効能、効果の不明及び安全性問題などで、その使用が制限されている実情である。また、コウジ酸は、チロシナーゼの活性部位に存在する銅イオンを吸着させて酵素活性を阻害するが、化粧品に配合時に、不安定性、皮膚副作用の問題及び最近の動物実験の結果、肝癌を誘発すると明かされて、化粧

10

20

30

40

50

品の原料として使用が中止された。ビタミンC及びその誘導体は、酸化されやすい不安定性のために、化粧品原料として使用が難しく、ヒドロキノン、皮膚に対する美白効果は卓越であるが、アレルギーを誘発する性質、メラニン生成細胞に対する毒性、皮膚の永久脱色化など、皮膚に対する刺激性が高く、最近発癌性物質として規定されて使用が禁止されて、各国別に制限的な濃度のみ許可している。また、アルブチンは、ヒドロキノンにグルコピラノシド (Glucopyranoside) が結合された誘導体でヒドロキノン使用時に表われる副作用が少ないつつも、人体に対する毒性なしにメラニン色素の合成を抑制する作用があって、メラニン色素沈着が増加する皮膚疾患の治療剤としての利用可能性が提示されたが、皮膚酵素によって一部分解される短所がある。したがって、少量でも効能に優れ、副作用が少ない安全な代替美白剤の開発が至急な実情である。

10

【0008】

そして、酸素と関連した人体内の毒性物質を活性酸素種 (ROS: Reactive Oxygen Species) と言うが、このようなROSの種類としては、スーパーオキシド (superoxide)、ヒドロキシル (hydroxyl)、ペルオキシル (peroxyl)、アルコキシル (alkoxyl)、ヒドロペルオキシル (hydroperoxyl) のような自由ラジカル (遊離基、free radical) と過酸化水素 (hydrogen peroxide)、次亜塩素酸 (hypochlorous acid)、オゾン (ozone)、一重項酸素 (singlet oxygen)、過酸化亜硝酸 (peroxynitrite) のような非自由ラジカル (非遊離基、non free radical) がある。

20

【0009】

そのうち、酸素毒性のうち最も多く研究され、重要な役割を行うものは、スーパーオキシド自由ラジカル (superoxide free radical、活性酸素または有害酸素) である (Fridovich L., Science, 201, pp175-180, 1978)。強酸化剤である自由ラジカルは、対がない電子である。自由ラジカルは、多様な生物体の酸化還元反応で生成され、食用油脂の変質または多様な生体物質 (脂質、タンパク質、核酸、炭水化物) に酸化的な損傷を誘発し、多様な段階を経ながら、結果的に、突然変異が起こりうる (Yen GC et al., J. Agric. Food Chem., 43, pp27-32, 1995)。生体膜構成成分であるリン脂質の不飽和脂肪酸は、活性酸素種のような自由ラジカルによって過酸化反応が開始され、また連鎖的に進行する。したがって、自由ラジカルによる過酸化反応は、細胞膜の透過性を亢進させるだけではなく、全般的な細胞毒性をもたらして老化現象や、これによるさまざまな疾患の病理現象を誘導して、発癌過程にも関与する。ラジカル作用は、酸化的ストレスと関連した疾患であるアトピー性疾患、癌、高血圧、心筋梗塞、動脈硬化、リウマチ、白内障、パーキンソン病などさまざまな慢性疾患の進行に多くの影響を与え (De Souza LC et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, pp5859-5861, 2004)、免疫系機能を弱化させる要因として作用されうる (Pike J et al., Int. J. Vitam. Nutr. Res., 65, pp117-120, 1995)。

30

【0010】

したがって、酸化的損傷から予防するための代替物質の抗酸化的な評価は、非常に活発に研究されている。抗酸化剤は、酸素を除去するか、吸収することではなく、自由ラジカルと反応することによって、特定のビタミン類と必須アミノ酸などの損失を最小化するか、油脂製品の酸敗を遅延または防止する目的として使われる。食品または医薬品などに多く使われる合成抗酸化剤としては、ブチルヒドロキシアニソール (BHA、Butylated hydroxyanisole)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT、Butylated hydroxytoluene)、没食子酸プロピル (PG、Propyl galate)、ターシャリーブチルヒドロキノン (TBHQ、Tertiary-butyl hydroquinone) などがあるが、これらを実験動物に高濃度で投与する場合には、肝肥大症が誘発されるか、発癌性を表わすと知られている。特に、ブチ

40

50

ルヒドロキシトルエンは、多様な研究結果を通じて実験動物の肝でミクロソーム酵素活性 (microsomal enzyme activity) を増加させるということが知られながら、これらフェノール系合成抗酸化剤の安定性に対して論難が提起されて、現在、その使用量が法的に規制されている (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)。これにより、抗酸化効果が高ながら、安全かつ経済的な植物由来の天然抗酸化剤を開発しようとする多様な研究が期待中になされている (Larson RA, Phytochemistry, 27, pp969-978, 1988)。最近、天産物を対象とした研究が活発に行われながら、天産物に含有されている2次代謝産物が生理活性物質として主要関心事になっており、特に、抗酸化性物質に対する研究が活発に進められているが、現在まで知られた天然抗酸化物質としては、トコフェロール (tocopherol) 類、フラボノイド (flavonoid) 類、ゴシポール (gossypol)、セサモール (sesamol)、オリザノール (oryzanol) 及びビタミンCなどが挙げられる (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)。そのうち、トコフェロール (tocopherol) とL-アスコルビン酸 (L-ascorbic acid) が、天然抗酸化剤として脚光を浴びているが、そのうち、トコフェロールは、安全性が高いが、単独としては酸化反応阻止能力が低く (Halliwell B et al., FASEB J., 2, pp2867-2870, 1988)、高価であるという短所がある。

【0011】

一方、ペルオキシソーム (Peroxisome) は、このような代謝機能異常の原因となる細胞内の小器官のうち1つであって、酸素、葡萄糖、脂質及びホルモンの代謝において、重要な役割を行い、細胞増殖及び分化の調節、炎症媒介体の調節にも幅広く影響を及ぼす。また、ペルオキシソームは、脂質代謝と葡萄糖代謝とを通じてインシュリン感受性だけではなく、細胞膜と肥満細胞との形成に影響を与え、酸化的ストレスに影響を与えて、老化及び腫瘍発生 (tumorigenesis) において、重要な役割を果たす。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor: PPAR) は、リガンド (ligand) 結合によって遺伝子発現を調節する核受容体 (nuclear receptors) のうち1つであって、さまざまな脂肪酸が内因性リガンド (endogenous ligand) として作用する。現在明かされたPPARは、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 β (PPAR β / δ) 及びペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ) の3種である。

【0012】

PPAR α は、主に血管壁、肝、心臓、筋肉、腎臓及び褐色脂肪組織などから発見され、作用剤 (agonist) であるフィブラート (fibrate) 類と共に動脈硬化症を予防するか、発病を遅延させ、脂肪酸化促進を通じる抗肥満作用を行う。PPAR β またはPPAR δ は、皮膚、脳または脂肪組織で多く発見され、コレステロール逆輸送、有髄化 (myelination) 及び傷の回復に関与し、脂肪酸代謝とエネルギー生体恒常性 (homeostasis) とに重要な調節者として作用する。PPAR γ は、脂肪組織で最も多く発見され、その他に、血管内皮、大食細胞、膵臓の β 細胞から発見され、脂肪細胞の分化を調節し、全身脂質恒常性に決定的な役割を果たす。PPAR γ の全体的または部分的活性化化合物は、脂肪細胞の分化を抑制して、肥満を効果的に治療し、部分的活性化化合物は、肥満治療だけではなく、高血糖症の治療に効果的である。このように、PPARの作用によって調節される各種疾患の予防及び治療のために、PPARの活性

をさらに効果的に調節することができる新たな化合物に対する必要性が提起されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、皮膚美白活性を有する新規化合物を提供することである。

また、本発明の他の目的は、抗酸化活性を有する新規化合物を提供することである。

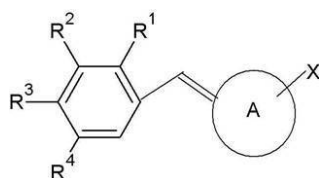
また、本発明のさらに他の目的は、PPAR活性を有する新規化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

前記目的を果たすために、本発明は、下記化学式1で表される化合物を提供する：

【化1】



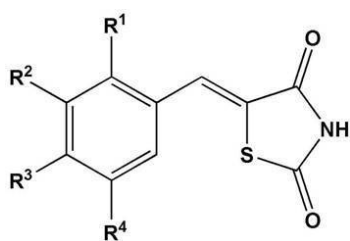
・・・1

前記式で、R¹ないしR⁴は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1ないしC4のアルコキシ、ハロゲン、アセトキシまたはベンジルオキシのうち何れか1つであり、Xは、H、フェニルまたはC1ないしC4アルキルのうち何れか1つであり、Aは、芳香族または複素環のうち何れか1つであって、チアゾリジン-2,4-ジオン、ピリミジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、ピロリジン-2,5-ジオン、2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン、2-チオキソチアゾリジン-4-オン、2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン、2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン、2-チオキソイミダゾリジン-4-オン、2-イミノチアゾリジン-4-オン及び2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オンからなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0015】

本発明による化合物は、下記化学式2で表される化合物であり得る：

【化2】



・・・2

前記式で、R¹ないしR⁴は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0016】

本発明による化合物は、下記化学式3で表される化合物であり得る：

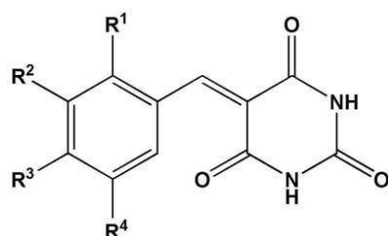
10

20

30

40

【化 3】



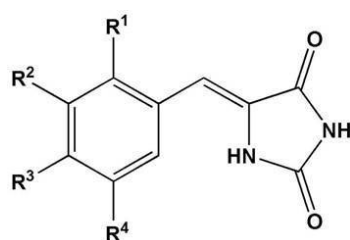
・・・ 3

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C 1 ないし C 4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

【0017】

本発明による化合物は、下記化学式 4 で表される化合物であり得る：

【化 4】



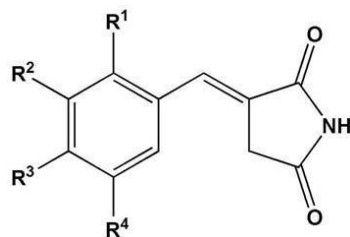
・・・ 4

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C 1 ないし C 4 のアルコキシまたはブロームのうち何れか 1 つであり得る。

【0018】

本発明による化合物は、下記化学式 5 で表される化合物であり得る：

【化 5】



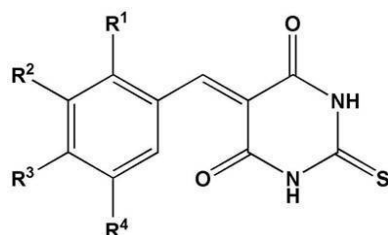
・・・ 5

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C 1 ないし C 4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

【0019】

本発明による化合物は、下記化学式 6 で表される化合物であり得る：

【化 6】



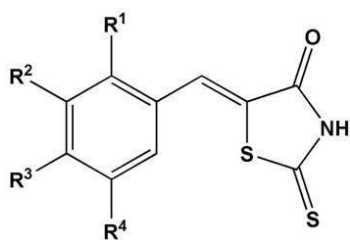
・・・ 6

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C 1 ないし C 4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

【0020】

本発明による化合物は、下記化学式7で表される化合物であり得る：

【化7】



10

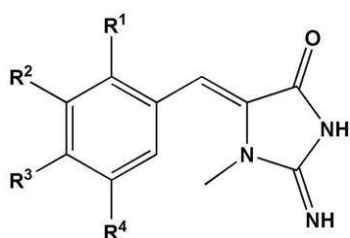
・・・7

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0021】

本発明による化合物は、下記化学式8で表される化合物であり得る：

【化8】



20

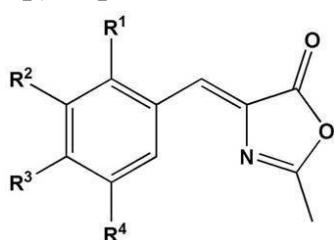
・・・8

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0022】

本発明による化合物は、下記化学式9で表される化合物であり得る：

【化9】



30

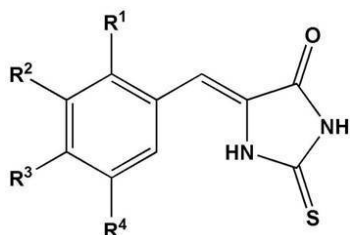
・・・9

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1ないしC4のアルコキシ、アセトキシまたはブロームのうち何れか1つであり得る。

【0023】

本発明による化合物は、下記化学式10で表される化合物であり得る：

【化10】



・・・10

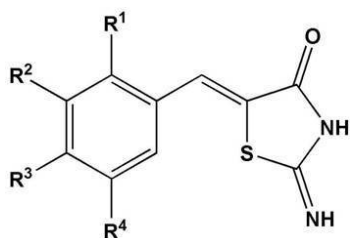
50

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0024】

本発明による化合物は、下記化学式11で表される化合物であり得る：

【化11】



10

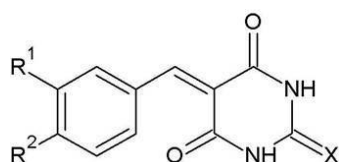
・・・11

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0025】

本発明による化合物は、下記化学式12で表される化合物であり得る：

【化12】



20

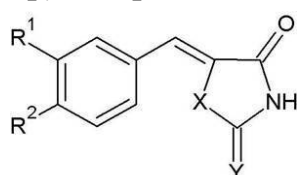
・・・12

前記式で、 R^1 ないし R^2 は、それぞれ異なり、H または ベンジルオキシのうち何れか1つであり、Xは、O または S のうち何れか1つであり得る。

【0026】

本発明による化合物は、下記化学式13で表される化合物であり得る：

【化13】



30

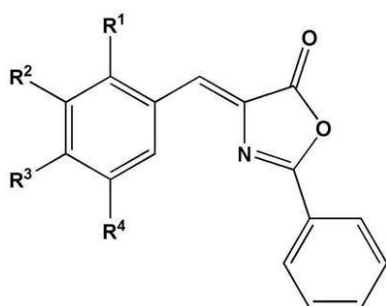
・・・13

前記式で、 R^1 ないし R^2 は、それぞれ異なり、H または ベンジルオキシのうち何れか1つであり、Xは、S、 CH_2 、NH または NCH_3 のうち何れか1つであり、Yは、O、S または NH のうち何れか1つであり得る。

【0027】

本発明による化合物は、下記化学式14で表される化合物であり得る：

【化14】



40

・・・14

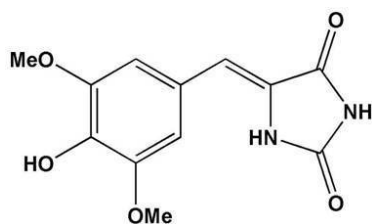
50

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1 ないし C4 のアルコキシまたはアセトキシのうち何れか1つであり得る。

【0028】

本発明による化合物は、下記化学式15で表される化合物であり得る：

【化15】



・・・15

【発明の効果】

【0029】

本発明による化合物は、チロシナーゼを抑制する皮膚美白活性を有するので、皮膚美白用薬学組成物または化粧品に有用に使われ、抗酸化活性を有するので、皮膚老化などの予防及び治療に有用に使われ、また、PPAR活性、特に、PPAR α 及び PPAR γ 活性を有するので、肥満、代謝性疾患または心血管関係疾患の予防及び治療に有用な薬学組成物または健康食品として使われる。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】本発明による化合物の恒産化活性を示す図である。

【図2】本発明による化合物の恒産化活性を示す図である。

【図3】本発明による化合物の恒産化活性を示す図である。

【図4】本発明による化合物のチロシナーゼ抑制活性を示す図である。

【図5】本発明による化合物のチロシナーゼ抑制活性を示す図である。

【図6】本発明による化合物のチロシナーゼ抑制活性を示す図である。

【図7】本発明による化合物のPPAR α 増進活性を示す図である。

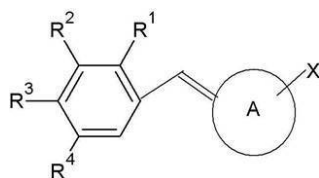
【図8】本発明による化合物のPPAR γ 増進活性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明は、下記化学式1で表される化合物を提供する：

【化16】



・・・1

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1 ないし C4 のアルコキシ、ハロゲン、アセトキシまたはベンジルオキシのうち何れか1つであり、Xは、H、フェニルまたはC1 ないし C4 アルキルのうち何れか1つであり、Aは、芳香族または複素環のうち何れか1つであって、チアゾリジン-2, 4-ジオン、ピリジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、ピロリジン-2, 5-ジオン、2-チオキソジヒドロピリジン-4, 6 (1H, 5H) -ジオン、2-チオキソチアゾリジン-4-オン、2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン、2-メチルオキサゾール-5 (4H) -オン、2-チオキソイミダゾリジン-4-オン、2-イミノチアゾリジン-4-オン及び2-フェニルオキサゾール-5 (4H) -オンからなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0032】

10

20

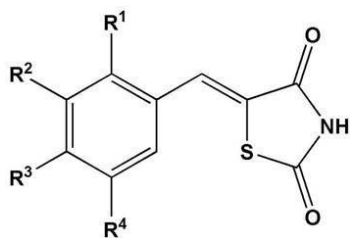
30

40

50

本発明による化合物は、下記化学式 2 で表される化合物であり得る：

【化 1 7】



・・・ 2

前記式で、R¹ ないし R⁴ は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

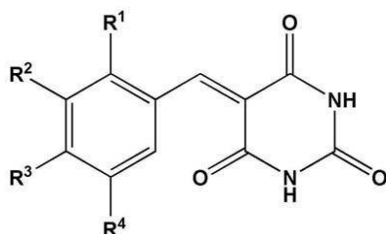
【0033】

より詳細には、前記化学式 2 の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 1) と、(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 2) と、(Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 3) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 4) と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 5) と、(Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 6) と、(Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 7) と、(Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 8) と、(Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 9) と、(Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 10) と、(Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 11) と、(Z)-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 12) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物 13) と、からなる群から選択された何れか 1 つであり得る。

【0034】

本発明による化合物は、下記化学式 3 で表される化合物であり得る：

【化 18】



・・・ 3

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

10

【0035】

より詳細には、前記化学式 3 の化合物は、5-（4-ヒドロキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-Hydroxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 14）と、5-（3, 4-ジヒドロキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（3, 4-Dihydroxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 15）と、5-（2, 4-ジヒドロキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（2, 4-Dihydroxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 16）と、5-（4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 17）と、5-（3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 18）と、5-（3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 19）と、5-（4-メトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-Methoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 20）と、5-（3, 4-ジメトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（3, 4-Dimethoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 21）と、5-（2, 4-ジメトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（2, 4-Dimethoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 22）と、5-（3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（3, 4, 5-Trimethoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 23）と、5-（4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-Hydroxy-3, 5-dimethoxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物 24）と、からなる群から選択された何れか 1 つであり得る。

20

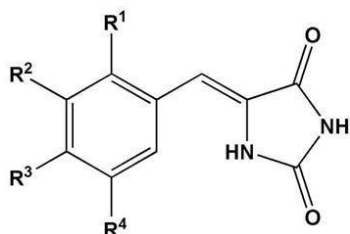
30

40

【0036】

本発明による化合物は、下記化学式 4 で表される化合物であり得る：

【化 19】



・・・ 4

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1 ないし C4 のアルコキシまたはブロームのうち何れか1つであり得る。

10

【0037】

より詳細には、前記化学式 4 の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 25) と、(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 26) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 27) と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 28) と、(Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 29) と、(Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 30) と、(Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 31) と、(Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 32) と、(Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 33) と、(Z)-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 34) と、(Z)-5-(3-ブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Bromo-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物 35) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

20

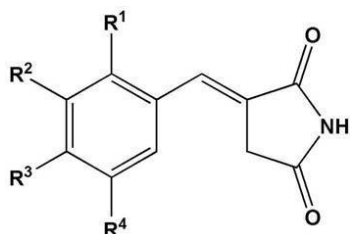
30

40

【0038】

本発明による化合物は、下記化学式 5 で表される化合物であり得る：

【化 20】



・・・5

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

10

【0039】

より詳細には、前記化学式5の化合物は、(E)-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物36) と、(E)-3-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物37) と、(E)-3-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物38) と、(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物39) と、(E)-3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物40) と、(E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物41) と、(E)-3-(4-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物42) と、(E)-3-(3,4-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物43) と、(E)-3-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,5-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物44) と、(E)-3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物45) と、(E)-3-(2-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(2-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物46) と、(E)-3-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物47) と、(E)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物48) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

20

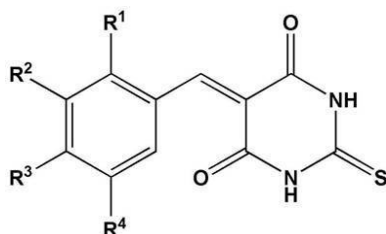
30

40

【0040】

本発明による化合物は、下記化学式6で表される化合物であり得る：

【化 2 1】



・・・ 6

前記式で、 R^1 ないし R^4 は、それぞれ同一又は異なり、H、OH または C1 ないし C4 のアルコキシのうち何れか 1 つであり得る。

10

【0041】

より詳細には、前記化学式 6 の化合物は、5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 49) と、5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 50) と、5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 51) と、5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 52) と、5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 53) と、5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 54) と、5-(4-メトキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 55) と、5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 56) と、5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 57) と、5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオソジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 58) と、2-チオソ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ジヒドロピリミジン-4,6-(1H,5H)-ジオン [2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)dihydropyrimidine-4,6-(1H,5H)-dione] (化合物 59) と、5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)

20

30

40

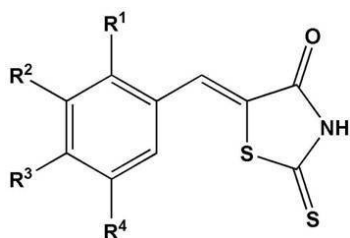
50

ー2-チオキソジヒドロピリミジン-4, 6 (1H, 5H) -ジオン [5-(4-Hydroxy-3, 5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4, 6 (1H, 5H) -dione] (化合物60) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0042】

本発明による化合物は、下記化学式7で表される化合物であり得る：

【化22】



10

... 7

前記式で、R¹ ないし R⁴ は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0043】

より詳細には、前記化学式7の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物61) と、(Z)-5-(3, 4-ジヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3, 4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物62) と、(Z)-5-(2, 4-ジヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2, 4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物63) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物64) と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物65) と、(Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物66) と、(Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物67) と、(Z)-5-(3, 4-ジメトキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3, 4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物68) と、(Z)-5-(3, 5-ジヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3, 5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物69) と、(Z)-5-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2, 4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物70) と、(Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)ー2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物71) と、(Z)-2-チオキソ-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)チ

20

30

40

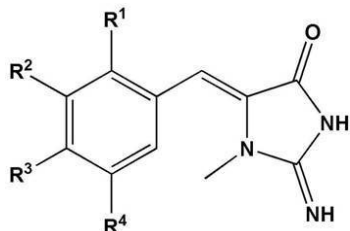
50

アゾリジン-4-オン [(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)thiazolidine-4-one] (化合物72) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidine-4-one] (化合物73) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0044】

本発明による化合物は、下記化学式8で表される化合物であり得る：

【化23】



・・・8

前記式で、R¹ ないし R⁴ は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0045】

より詳細には、前記化学式8の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物74) と、(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物75) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物76) と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物77) と、(Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物78) と、(Z)-2-イミノ-5-(4-メトキシベンジリデン)-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物79) と、(Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物80) と、(Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidine-4-one] (化合物81) と、(Z)-2-イミノ-1-メチル-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-1-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)imidazolidine-4-one] (化合物82) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデ

10

20

30

40

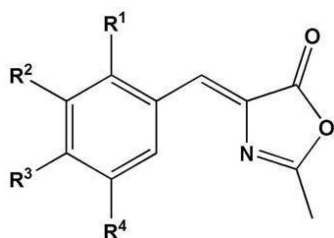
50

ン) - 2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3, 5-dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物82a) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0046】

本発明による化合物は、下記化学式9で表される化合物であり得る：

【化24】



10

... 9

前記式で、R¹ ないし R⁴ は、それぞれ同一又は異なり、H、OH、C1 ないし C4 のアルコキシ、アセトキシまたはブロームのうち何れか1つであり得る。

【0047】

より詳細には、前記化学式9の化合物は、(Z)-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-4-((2-Methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物83) と、(Z)-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)-1, 2-フェニレン次酢酸 [(Z)-4-((2-Methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1, 2-phenylene diacetate] (化合物84) と、(Z)-3-ヒドロキシ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-3-Hydroxy-4-((2-methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物85) と、(Z)-2-メトキシ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Methoxy-4-((2-methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物86) と、(Z)-2-エトキシ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Ethoxy-4-((2-methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物87) と、(Z)-2-メトキシ-5-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Methoxy-5-((2-methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物88) と、(Z)-4-(4-メトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyl oxazol-5(4H)-one] (化合物89) と、(Z)-4-(3, 4-ジメトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(3, 4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyl oxazol-5(4H)-one] (化合物90) と、(Z)-5-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)-1, 3-フェニレン次酢酸 [(Z)-5-((2-Methyl-5-oxoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1, 3-phenylene

20

30

40

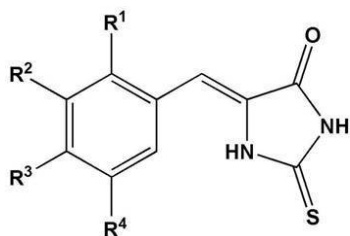
50

e diacetate] (化合物91)と、(Z)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyl-oxazol-5(4H)-one] (化合物92)と、(Z)-4-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-4-(2-Hydroxybenzylidene)-2-methyl-oxazol-5(4H)-one] (化合物93)と、(Z)-2-メチル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)オキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-2-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one] (化合物94)と、(Z)-2,6-ジメトキシ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物95)と、(Z)-2-ブromo-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2-Bromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物96)と、(Z)-2,6-ジブromo-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2,6-Dibromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物97)と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0048】

本発明による化合物は、下記化学式10で表される化合物であり得る：

【化25】



・・・10

前記式で、R¹ないしR⁴は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0049】

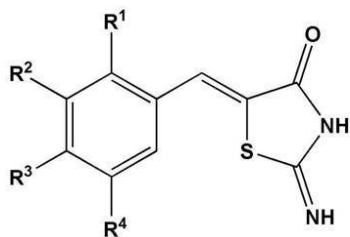
より詳細には、前記化学式10の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオオキシミダゾリジン-4-オン[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物98)と、(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオオキシミダゾリジン-4-オン[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物99)と、(Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオオキシミダゾリジン-4-オン[(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物100)と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-チオオキシミダゾリジン-4-オン[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物101)と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオオキシミダゾリジン-4-オン[(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物102)と

、(Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物103) と、(Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物104) と、(Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物105) と、(Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物106) と、(Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物107) と、(Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物108) と、(Z)-2-チオキソ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one] (化合物109) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物110) と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0050】

本発明による化合物は、下記化学式11で表される化合物であり得る：

【化26】



・・・11

前記式で、R¹ないしR⁴は、それぞれ同一又は異なり、H、OHまたはC1ないしC4のアルコキシのうち何れか1つであり得る。

【0051】

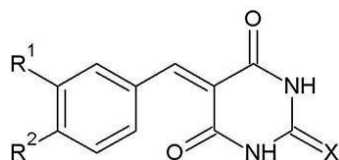
より詳細には、前記化学式11の化合物は、(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物111) と、(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物112) と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物113) と、(Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物114) と、(Z)-5-(

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物115)と、(Z)-2-イミノ-5-(4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidin-4-one] (化合物116)と、(Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物117)と、(Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物118)と、(Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物119)と、(Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物120)と、(Z)-2-イミノ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidin-4-one] (化合物121)と、(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物122)と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0052】

本発明による化合物は、下記化学式12で表される化合物であり得る：

【化27】



・・・12

前記式で、R¹ないしR²は、それぞれ異なり、Hまたはベンジルオキシのうち何れか1つであり、Xは、OまたはSのうち何れか1つであり得る。

【0053】

より詳細には、前記化学式12の化合物は、5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピリミジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン [5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione] (化合物123)と、5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物124)と、5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピリミジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン [5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione] (化合物132)と、5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物133)と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0054】

10

20

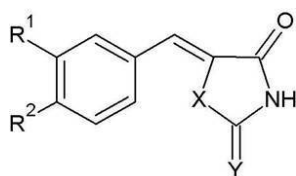
30

40

50

本発明による化合物は、下記化学式 1 3 で表される化合物であり得る：

【化 2 8】



・・・ 1 3

前記式で、 R^1 ないし R^2 は、それぞれ異なり、H またはベンジルオキシのうち何れか 1 つであり、X は、S、 CH_2 、NH または NCH_3 のうち何れか 1 つであり、Y は、O、S または NH のうち何れか 1 つであり得る。

【0 0 5 5】

より詳細には、前記化学式 1 3 の化合物は、(Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン [(Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) thiazolidine - 2, 4 - dione] (化合物 1 2 5) と、(Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン [(Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) imidazolidine - 2, 4 - dione] (化合物 1 2 6) と、(E) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) ピロリジン - 2, 5 - ジオン [(E) - 3 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) pyrrolidine - 2, 5 - dione] (化合物 1 2 7) と、(Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - thioxothiazolidin - 4 - one] (化合物 1 2 8) と、(E/Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - イミノ - 1 - メチルイミダゾリジン - 4 - オン [(E/Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - imino - 1 - methylimidazolidin - 4 - one] (化合物 1 2 9) と、(Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - チオキソイミダゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - thioxoimidazolidin - 4 - one] (化合物 1 3 0) と、(Z) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - イミノチアゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (4 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - iminothiazolidin - 4 - one] (化合物 1 3 1) と、(Z) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン [(Z) - 5 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) thiazolidine - 2, 4 - dione] (化合物 1 3 4) と、(Z) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン [(Z) - 5 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) imidazolidine - 2, 4 - dione] (化合物 1 3 5) と、(E) - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) ピロリジン - 2, 5 - ジオン [(E) - 3 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) pyrrolidine - 2, 5 - dione] (化合物 1 3 6) と、(Z) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - thioxothiazolidin - 4 - one] (化合物 1 3 7) と、(Z) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - チオキソイミダゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - thioxoimidazolidin - 4 - one] (化合物 1 3 8) と、(Z) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) ベンジリデン) - 2 - イミノチアゾリジン - 4 - オン [(Z) - 5 - (3 - (Benzyl oxy) benzylidene) - 2 - iminothiazolidin - 4 - one] (化合物 1 3 9) と、からなる群から選択された何れか 1 つであり得る。

本発明による化合物は、下記化学式 14 で表される化合物であり得る：

...

1

【 0 0 5 7 】

より詳細には、前記化学式14の化合物は、(Z)-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](化合物140)と、(Z)-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)-1,2-フェニレン次酢酸[(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate](化合物141)と、(Z)-3-ヒドロキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-3-Hydroxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](化合物142)と、(Z)-2-メトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2-Methoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](化合物143)と、(Z)-2-エトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2-Ethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](化合物144)と、(Z)-2-メトキシ-5-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2-Methoxy-5-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate](化合物145)と、(Z)-4-(4-メトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](化合物146)と、(Z)-4-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](化合物147)と、(Z)-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)オキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-2-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one](化合物148)と、(Z)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン[(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one](化合物149)と、(Z)-2,6-ジメトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸[(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((5-oxo-2-phenyl

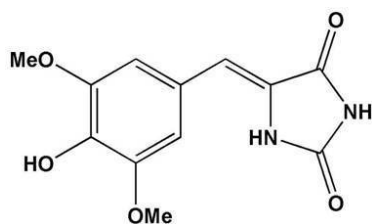
50

oxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物150)と、からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0058】

本発明による化合物は、下記化学式15で表される化合物であり得る：

【化30】



10

・・・15

本発明による化合物は、薬剤学的に許容可能なこれらの塩の形態で提供され、前記薬剤学的に許容可能なこれらの塩としては、塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、錫酸塩、マイレン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩及びカンファースルホン酸塩からなる群から選択された何れか1つであり得る。

【0059】

また、本発明は、前記化合物を有効成分として含有する皮膚美白用組成物を提供する。前記組成物は、薬学組成物または化粧品組成物であり得る。

20

【0060】

また、本発明は、前記化合物を有効成分として含有する酸化関連疾患の予防または治療用抗酸化用組成物を提供する。前記組成物は、薬学組成物または健康食品であり得る。

【0061】

前記酸化関連疾患は、皮膚老化、皮膚色素沈着症、しわ、乾癬また湿疹のうちから選択された何れか1つであり得る。

【0062】

また、本発明は、前記化合物を有効成分として含有し、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (Peroxisome Proliferator-activated Receptor: PPAR) の作用によって調節される疾患の予防または治療用組成物を提供する。前記組成物は、薬学組成物または健康食品であり得る。

30

【0063】

前記PPARは、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) またはペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ) であり、前記疾患は、肥満、代謝性疾患または心血管関係疾患のうちから選択された何れか1つであり得る。

【0064】

前記代謝性疾患は、高脂血症、糖尿病症、高インスリン血症、高尿酸血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、代謝症候群 (Syndrome X) 及び内皮機能障害のうちから選択された何れか1つであり、前記心血管関係疾患は、高血圧、凝集前状態 (Precoagulant state)、異常脂質血症及びアテローム性硬化症性疾患のうちから選択された何れか1つであり得る。

40

【0065】

前記薬学組成物は、薬学組成物の製造に通常使う適切な担体、賦形剤または希釈剤をさらに含む。

【0066】

本発明で使用可能な担体、賦形剤または希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、澱粉、アカシアゴム、アルギン酸、ゼラチン、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、ヒ

50

ドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウムまたは鉱物油などが挙げられる。

【0067】

本発明による薬学組成物は、それぞれ通常の方法によって、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁液、エマルジョン、シロップ、エアロゾルなどの経口型剤型、外用剤、座剤及び滅菌注射溶液の形態で製型化して使われる。

【0068】

製剤化する場合には、普通使う充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤などの希釈剤または賦形剤を使って調剤される。経口投与のための固型製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ、このような固型製剤は、前記化合物は少なくとも1つ以上の賦形剤、例えば、澱粉、炭酸カルシウム (calcium carbonate)、スクロス (sucrose) またはラクトース (lactose)、ゼラチンなどを混ぜて調剤することができる。

10

【0069】

また、単純な賦形剤以外に、ステアリン酸マグネシウム、タルクのような潤滑剤も使われる。経口のための液状製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが該当するが、よく使われる単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外に、さまざまな賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれうる。

【0070】

非経口投与のための製剤には、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、座剤が含まれる。非水性溶剤、懸濁液剤としては、プロピレングリコール (propylene glycol)、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性油、オレイン酸エチルのような注射可能なエステルなどが使われる。座剤の基剤としては、ハードファット (whitepsol)、マクロゴール、トウイーン (tween) 61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチンなどが使われる。

20

【0071】

本発明による薬学組成物の有効成分である化合物の使用量は、患者の年齢、性別、体重、疾患によって変わりうるが、0.001ないし100mg/kgで、望ましくは、0.01ないし10mg/kgを一日1回ないし数回投与することができる。

【0072】

また、本発明による化合物の投与量は、投与経路、疾病の程度、性別、体重、年齢などによって増減しうる。したがって、前記投与量は、如何なる面でも本発明の範囲を限定するものではない。

30

【0073】

前記薬学組成物は、ラット、マウス、家畜、人間などの哺乳動物に多様な経路に投与される。投与のあらゆる方式は、予想されうるが、例えば、経口、直腸または静脈、筋肉、皮下、気管支内吸入、子宮内硬膜または脳血管内 (intracerebroventricular) 注射によって投与される。

【0074】

本発明による化合物は、50%致死量 (LC50) が2g/kg以上に安定性が確保されたものであって、本発明の薬学組成物に使用できる。

40

【0075】

また、前記化粧料組成物は、有効成分である本発明による化合物以外に、安定化剤、溶解化剤、ビタミン、顔料及び香料のような通常の補助剤、そして、担体を含みうる。

【0076】

前記化粧料組成物は、当業界で通常製造される如何なる剤型にも製造可能であり、例えば、溶液、懸濁液、乳濁液、ペースト、ゲル、クリーム、ローション、パウダー、オイル、粉末ファンデーション、乳濁液ファンデーション、ワックスファンデーション及びスプレーなどで剤型化されうるが、これに限定されるものではない。より詳細には、サンクリーム、柔軟化粧水、収斂化粧水、栄養化粧水、栄養クリーム、マッサージクリーム、エッ

50

センス、アイクリーム、パック、スプレーまたはパウダーの剤型で製造可能である。

【0077】

前記剤型が、ペースト、クリームまたはゲルである場合には、担体成分として、動物性油、植物性油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルクまたは酸化亜鉛などが利用されうる。

【0078】

前記剤型が、パウダーまたはスプレーである場合には、担体成分として、ラクトース、タルク、シリカ、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムまたはポリアミドパウダーが利用され、特に、スプレーである場合には、追加的にクロロフルオロハイドロカーボン、プロパン／ブタンまたはジメチルエーテルのような推進体を含みうる。

10

【0079】

前記剤型が、溶液または乳濁液である場合には、担体成分として、溶媒、溶解化剤または乳濁化剤が利用され、例えば、水、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチルグリコールオイル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールまたはソルビタンの脂肪酸エステルがある。

【0080】

前記剤型が、懸濁液である場合には、担体成分として、水、エタノールまたはプロピレングリコールのような液状の希釈剤、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステル及びポリオキシエチレンソルビタンエステルのような懸濁剤、微小結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、アガまたはトラガントなどが利用されうる。

20

【0081】

また、前記健康食品は、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、シロップまたは飲料の形態で提供され、前記健康食品は、有効成分である本発明による化合物以外に、他の食品または食品添加物と共に使われ、通常の方法によって適切に使われる。有効成分の混合量は、その使用目的、例えば、予防、健康または治療的処置によって適するように決定されうる。

【0082】

前記健康食品に含有された化合物の有効容量は、前記薬学組成物の有効容量に準じて使えるが、健康及び衛生を目的とするか、または健康調節を目的とする長期間の摂取の場合には、前記範囲以下であり、有効成分は、安定性面で何らの問題がないために、前記範囲以上の量でも使われうるということは確実である。

30

【0083】

前記健康食品の種類には、特別な制限がなく、例としては、肉類、ソーセージ、パン、チョコレート、キャンデー類、スナック類、菓子類、ピザ、ラーメン、その他の麺類、ガム類、アイスクリーム類を含んだ酪農製品、各種スープ、飲料、茶、ドリンク剤、アルコール飲料及びビタミン複合剤などが挙げられる。

【0084】

以下、下記の実施例を通じて本発明をより詳細に説明する。但し、このような実施例によって、本発明が限定されるものではない。

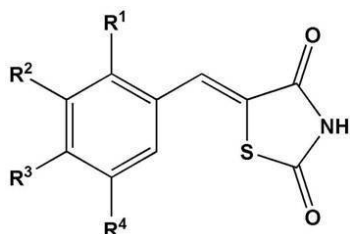
40

【0085】

<実施例1>化合物1ないし13の合成

下記の表1は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン[(Z)-5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2, 4-dione]化合物1-13の置換パターンを説明するためのものである。

【化 3 1】



【0086】

【表 1】

化合物	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

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0087】

(Z)-5-(置換されたベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 誘導体である化合物1ないし13は、次のように合成した。すなわち、エタノール(4mL)溶媒で、置換されたベンズアルデヒド(substituted benzaldehyde)(1.44~2.60mmol)及びチアゾリジン-2,4-ジオン(thiazolidine-2,4-dione)(0.7~1.2当量(eq.))の懸濁液にピペリジン(piperidine)(0.3(eq.))を添加し、前記反応混合物を還流させた。温度がエタノールの沸点に到達する前に、前記反応混合物は、一般的に綺麗な溶液になった。還流する間に、沈殿物が形成され、冷却後に沈殿物を濾過した。前記反応に使われたベンズアルデヒドの特性を考慮して、濾過ケーキ(filter cake)をエタノール(ethanol)及び/またはメチレンクロライド(methylene chloride)及び/または水で洗浄して、目的生成物を得た(収率:24~79.2%)。

【0088】

一方、(Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物3)の場合、追加的なフラッシュシリカゲルカラム(flash silica gel column)クロマトグラフィーを行って、さらに純粋な目標化合物を得た。

【0089】

<実施例1-1> (Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物1)の合成

黄色固体；反応時間、24時間；収率、67%；融点、299.1–299.7℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.44 (s、1H)、10.30 (s、1H)、7.68 (s、1H)、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)⁻。

【0090】

<実施例1-2> (Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物2) の合成

10

緑黄色固体；反応時間、24時間；収率、79.2%；融点、>300℃；¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 7.61 (s、1H)、6.98 (d、1H、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)⁻。

【0091】

<実施例1-3> (Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物3) の合成

20

濃黄色固体；反応時間、24時間；収率、45.4%；融点、169.4–171.6℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.36 (br s、1H)、10.40 (s、1H)、10.13 (br s、1H)、7.93 (s、1H)、7.13 (d、1H、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)⁻。

【0092】

<実施例1-4> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物4) の合成

30

黄色固体；反応時間、18時間；収率、43%；融点、226.0–226.7℃；¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ 7.72 (s、1H)、7.09 (d、1H、J=1.5 Hz)、7.07 (dd、1H、J=2.0、8.0Hz)、6.90 (d、1H、J=8.0Hz)、3.91 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、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)⁻。

40

【0093】

<実施例1-5> (Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物5) の合成

緑黄色固体；反応時間、24時間；収率、29%；融点、207.1–208.5℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.42 (br s、1H)、9.84 (s、1H)、7.67 (s、1H)、7.11 (d、1H、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)；

50

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0094】

<実施例1-6> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物6)の合成

緑黄色固体; 反応時間、20時間; 収率、53%; 融点、254.0-257.6℃; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (br s, 1H)、9.48 (s, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.06~7.01 (m, 3H)、3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

10

【0095】

<実施例1-7> (Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物7)の合成

黄緑色固体; 反応時間、24時間; 収率、33%; 融点、217.6-218.3℃; ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.72 (s, 1H)、7.50 (d, 2H、J=8.4 Hz)、7.04 (d, 2H、J=8.8 Hz)、3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

20

【0096】

<実施例1-8> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物8)の合成

薄い黄色固体; 反応時間、23時間; 収率、20.4%; 融点、214.9-216.7℃; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (br s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.17 (d, 1H、J=8.5 Hz)、7.11 (d, 1H、J=8.5 Hz)、3.81 (s, 3H)、3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0097】

<実施例1-9> (Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物9)の合成

灰色固体; 反応時間、9時間; 収率、24%; 融点、288.4-290.2℃; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H)、9.62 (s, 2H)、7.54 (s, 1H)、6.43 (d, 2H、J=1.5 Hz)、6.31 (t, 1H、J=1.5 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168.8、168.2、159.6、135.2、132.9、123.9、108.7、105.6; LRMS (ES) m/z 236 (M-H) $^-$ 。

40

【0098】

<実施例1-10> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物10)の合成

黄色固体; 反応時間、7時間; 収率、39.6%; 融点、254.7-255.6℃;

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$.

【0099】

<実施例1-11> (Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)thiazolidine-2, 4-dione] (化合物11) の合成

10

黄色固体; 反応時間、21時間; 収率、37.1%; 融点、254.7-255.9℃; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.95 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$.

【0100】

<実施例1-12> (Z)-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z)-5-(3, 4, 5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidine-2, 4-dione] (化合物12) の合成

20

黄色固体; 反応時間、42時間; 収率、38.1%; 融点、179.1-181.0℃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$.

【0101】

<実施例1-13> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3, 5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2, 4-dione] (化合物13) の合成

30

黄色固体; 反応時間、42時間; 収率、47.1%; 融点、248.0-249.9℃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.78 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$.

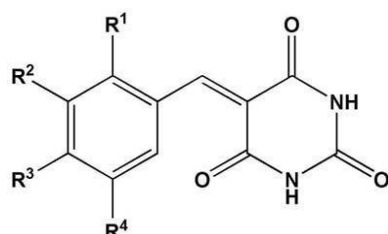
【0102】

<実施例2> 化合物14ないし24の合成

40

下記の表2は、5-(置換されたベンジリデン)ピリミジン-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-トリオン類似体 [5-(substituted benzylidene)pyrimidine-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-trione analog] 化合物14-24の置換パターンを説明するためのものである。

【化 3 2】



【0103】

【表 2】

10

化合物	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

20

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0104】

5-（置換されたベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン類似体 [5-（substituted benzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione analog] 化合物である化合物14ないし24は、次のように合成した。すなわち、EtOH（4mL）及びH₂O（4mL）溶媒で、置換されたベンズアルデヒド（benzaldehyde）（1.44～2.60mmol）及びバルビツール酸（barbituric acid）（0.7～1.2当量（eq.））の懸濁液を80℃に加熱した。前記反応温度が80℃に到達する前に、ほとんどの場合、前記反応混合物は、綺麗な溶液になった。ところが、加熱を加える間に（1～18時間）、沈殿物が形成され、冷却後に沈殿物を濾過した。前記残っている置換されたベンズアルデヒドの特性を考慮して、濾過ケーキをエタノール（ethanol）及び／またはメチレンクロライド（methylene chloride）及び水で洗浄して、目的生成物を得た（収率：60.3～99.3%）。

30

【0105】

<実施例2-1> 5-（4-ヒドロキシベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-Hydroxybenzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物14）の合成

40

黄色固体；反応時間、6時間；収率、82.6%；融点、>300℃；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 11.23（s、1H）、11.10（s、1H）、10.79（s、1H）、8.29（d、2H、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）⁻。

【0106】

50

<実施例 2-2> 5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)ピリミジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン[5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione] (化合物 15) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、8 時間; 収率、99.3%; 融点、>300℃; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.14 (br s、2H)、9.76 (br s、1H)、8.18 (s、1H)、8.10 (s、1H)、7.61 (d、1H、 $J=8.0\text{Hz}$)、6.83 (d、1H、 $J=7.5\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) δ 164.9、162.9、156.7、153.0、150.9、145.5、132.0、124.9、122.0、116.0、114.3; LRM S (ES) m/z 247 (M-H) $^-$ 。

10

【0107】

<実施例 2-3> 5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)ピリミジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン[5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione] (化合物 16) の合成

黄色固体; 反応時間、10 時間; 収率、60.3%; 融点、>300℃; ^1H NMR (500MHz、 $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOH}$) δ 8.07 (s、1H)、7.26 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、6.44 (dd、1H、 $J=2.0$ 、9.0Hz)、6.24 (s、1H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

20

【0108】

<実施例 2-4> 5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)ピリミジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン[5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione] (化合物 17) の合成

濃黄色固体; 反応時間、18 時間; 収率、97%; 融点、288.6-290.7℃; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 11.23 (s、1H)、11.11 (s、1H)、10.54 (s、1H)、8.44 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、8.18 (s、1H)、7.77 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.4Hz)、6.86 (d、1H、 $J=8.4\text{Hz}$)、3.79 (s、3H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0109】

<実施例 2-5> 5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)ピリミジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン[5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione] (化合物 18) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、15 時間; 収率、77%; 融点、244.7-246.1℃; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.24 (s、1H)、11.11 (s、1H)、10.46 (s、1H)、8.48 (s、1H)、8.20 (s、1H)、7.74 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、6.90 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、4.08 (q、2H、 $J=7.0\text{Hz}$)、1.36 (t、3H、 $J=7.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0110】

<実施例 2-6> 5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)ピリミジン-2

50

, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物19) の合成

濃黄色固体; 反応時間、17時間; 収率、93%; 融点、279.3-281.4℃; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.26 (s、1H)、11.13 (s、1H)、9.42 (s、1H)、8.14 (s、1H)、8.10 (s、1H)、7.70 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、7.03 (d、1H、 $J=9.0\text{Hz}$)、3.87 (s、3H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

10

【0111】

<実施例2-7> 5-(4-メトキシベンジリデン)ピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(4-Methoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物20) の合成

黄色固体; 反応時間、13時間; 収率、93%; 融点、292.4-294.3℃; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 11.27 (s、1H)、11.14 (s、1H)、8.33 (d、2H、 $J=9.2\text{Hz}$)、8.21 (s、1H)、7.02 (d、2H、 $J=8.8\text{Hz}$)、3.83 (s、3H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

20

【0112】

<実施例2-8> 5-(3, 4-ジメトキシベンジリデン)ピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(3, 4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物21) の合成

黄色固体; 反応時間、9時間; 収率、96.6%; 融点、>300℃; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 11.27 (s、1H)、11.15 (s、1H)、8.37 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、8.21 (s、1H)、7.86 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.4Hz)、7.07 (d、1H、 $J=8.4\text{Hz}$)、3.84 (s、3H)、3.77 (s、3H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0113】

<実施例2-9> 5-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)ピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(2, 4-Dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物22) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、8時間; 収率、97%; 融点、291.1-291.7℃; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.21 (s、1H)、11.06 (s、1H)、8.61 (s、1H)、8.53 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、6.63 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、6.61 (dd、1H、 $J=2.0$ 、9.0Hz)、3.90 (s、3H)、3.87 (s、3H); ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0114】

<実施例2-10> 5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン)ピリミジン-2,

50

4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(3, 4, 5-Trimethoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物23) の合成

黄色固体；反応時間、1時間；収率、84.0%；融点、274.8-275.4℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 11.33 (s、1H)、11.20 (s、1H)、8.22 (s、1H)、7.80 (s、2H)、3.78 (s、6H)、3.75 (s、3H)；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)⁻。

【0115】

<実施例2-11> 5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジリデン)ピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン [5-(4-Hydroxy-3, 5-dimethoxybenzylidene)pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -trione] (化合物24) の合成

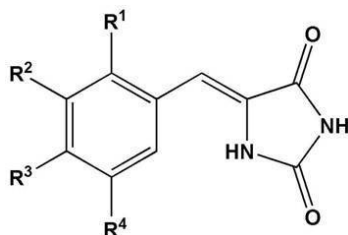
オレンジ色固体；反応時間、2時間；収率、99.4%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 11.25 (s、1H)、11.12 (s、1H)、9.97 (br s、1H)、8.24 (s、1H)、8.00 (s、2H)、3.82 (s、6H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ 164.8、163.2、157.0、150.9、147.8、143.1、123.5、114.9、114.6、56.7；LRMS (ES) m/z 291 (M-H)⁻。

【0116】

<実施例3> 化合物25ないし35の合成

下記の表3は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)イミダゾリジン-2, 4-ジオン類似体 [(Z)-5-(substitutedbenzylidene)imidazolidine-2, 4-dione derivative] 化合物25-35の置換パターンを説明するためのものである。

【化33】



【0117】

【表3】

化合物	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	OE t	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

10

20

30

40

50

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0118】

(Z)-5-(置換されたベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン類似体[(Z)-5-(substitutedbenzylidene)imidazolidine-2,4-dione derivative]化合物25-28、30-31、33及び35の合成は、次のように行った。すなわち、ピペリジン(1mL/4mmolのベンズアルデヒド)溶液で置換されたベンズアルデヒド(2.42~7.70mmol)及びヒダントイン(hydantoin)(1.1当量(eq.))の懸濁液を30分ないし8時間還流させた。前記反応混合物を冷却させ、60℃で水(使われたピペリジンの20倍の体積)を添加した。濾過で若干のソフトタール物質(soft tarry material)を除去した。濾過液(filtrate)は、常温で12N HClで酸性化させた。前記混合物を数時間の間に、常温で保持させ、そして、生成された沈殿物を濾過させ、冷たい水及び/またはメチレンクロライドで洗浄した。減圧下で乾燥させた後、目的化合物を収得した(収率:9.7~79%)。

10

【0119】

一方、化合物29、化合物32及び化合物34は、次のように合成した。すなわち、エタノール(2~4mL)及びH₂O(2~4mL)の溶媒で、置換されたベンズアルデヒド(1.08~1.28mmol)及びヒダントイン(1.1当量(eq.))の懸濁液を80℃に加熱した。前記反応混合物を前記と同じ温度で30ないし50時間加熱した後、生成された沈殿物を濾過し、水で洗浄して、反応せずに残っているヒダントインを除去し、前記残っている置換されたベンズアルデヒドの特性を考慮して、水及び/またはメチレンクロライド及び/または酢酸エチル(ethyl acetate)で洗浄して、目的生成物を得た(収率:11.4~71.4%)。

20

【0120】

<実施例3-1>(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン[(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](化合物25)の合成

薄い黄色固体;反応時間、30分;収率、78.5%;融点、>300℃;¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ11.10(s、1H)、10.30(s、1H)、9.84(s、1H)、7.46(d、2H、J=8.0Hz)、6.77(d、2H、J=8.0Hz)、6.34(s、1H);¹³C NMR(100MHz、DMSO-d₆)δ166.3、158.7、156.3、131.9、126.0、124.5、116.4、110.0;LRMS(ES)m/z203(M-H)⁻。

30

【0121】

<実施例3-2>(Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン[(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](化合物26)の合成

褐色固体;反応時間、30分;収率、68.7%;融点、>300℃;¹H NMR(400MHz、CD₃OD)δ6.92-6.89(m、2H)、6.80(d、1H、J=8.8Hz)、6.43(s、1H);¹³C NMR(100MHz、CD₃OD)δ166.6、156.4、146.8、145.6、125.7、125.1、121.7、116.4、115.6、111.7;LRMS(ES)m/z219(M-H)⁻。

40

【0122】

<実施例3-3>(Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン[(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione](化合物27)の合成

緑黄色固体;反応時間、30分;収率、74%;融点、249.2-251.6℃;¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ11.11(s、1H)、10.40(s、1H)、9.84(s、1H)、7.46(d、2H、J=8.0Hz)、6.77(d、2H、J=8.0Hz)、6.34(s、1H);¹³C NMR(100MHz、DMSO-d₆)δ166.3、158.7、156.3、131.9、126.0、124.5、116.4、110.0;LRMS(ES)m/z203(M-H)⁻。

50

s、1H)、9.42 (s、1H)、7.09 (d、1H、 $J=1.5$ Hz)、7.06 (dd、1H、 $J=1.5$ 、8.5 Hz)、6.78 (d、1H、 $J=8.5$ Hz)、6.35 (s、1H)、3.82 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0123】

<実施例3-4> (Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物28) の合成

10

黄土色固体；反応時間、30分；収率、79%；融点、253.0-255.4℃； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.08 (s、1H)、10.36 (s、1H)、9.32 (s、1H)、7.06 (d、1H、 $J=2.4$ Hz)、7.03 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.4 Hz)、6.76 (d、1H、 $J=8.0$ Hz)、6.30 (s、1H)、4.06 (q、2H、 $J=6.8$ Hz)、1.30 (t、3H、 $J=6.8$ Hz)； ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

20

【0124】

<実施例3-5> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物29) の合成

薄い緑黄色固体；反応時間、40時間；収率、36%；融点、250.7-253.4℃； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.10 (br s、1H)、10.33 (br s、1H)、9.01 (s、1H)、7.05 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.4 Hz)、6.97 (d、1H、 $J=2.0$ Hz)、6.89 (d、1H、 $J=8.4$ Hz)、6.25 (s、1H)、3.77 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0125】

<実施例3-6> (Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物30) の合成

黄色固体；反応時間、4時間；収率、17.4%；融点、241.8-242.9℃； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.13 (s、1H)、10.40 (s、1H)、7.55 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、6.92 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、6.35 (s、1H)、3.75 (s、3H)； ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0126】

<実施例3-7> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物31) の合成

薄い黄色固体；反応時間、6時間；収率、9.7%；融点、271.3-273.9℃； ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 11.15 (s、1H)、10.4

50

8 (s, 1H)、7.18 (dd, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz)、7.11 (d, 1H, $J=2.0$ Hz)、6.95 (d, 1H, $J=8.5$ Hz)、6.37 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0127】

<実施例3-8> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物32) の合成

10

白色固体; 反応時間、30時間; 収率、71.4%; 融点、234.1-237.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H)、10.28 (s, 1H)、7.55 (d, 1H, $J=8.5$ Hz)、6.60 (s, 1H)、6.59 (d, 1H, $J=2.5$ Hz)、6.54 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5$ Hz)、3.83 (s, 3H)、3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0128】

<実施例3-9> (Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物33) の合成

20

黄色固体; 反応時間、2時間; 収率、50.3%; 融点、265.5-268.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H)、10.29 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、7.54 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)、7.16 (td, 1H, $J=1.0, 8.0$ Hz)、6.88 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)、6.82 (t, 1H, $J=8.0$ Hz)、6.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0129】

<実施例3-10> (Z)-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物34) の合成

黄色固体; 反応時間、50時間; 収率、11.4%; 融点、266.3-267.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (br s, 1H)、10.58 (br s, 1H)、6.80 (s, 2H)、6.33 (s, 1H)、3.80 (s, 6H)、3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0130】

<実施例3-11> (Z)-5-(3-ブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-Bromo-4-hydroxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物35) の合成

反応時間、8時間; 収率、68.9%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H)、10.62 (s, 1H)、10.49 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.41 (d, 1H, $J=8.8$ Hz)、6.92 (d, 1H, $J=$

50

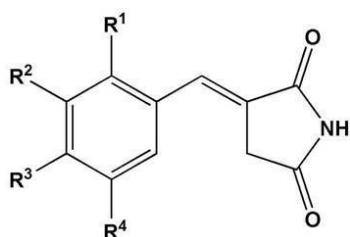
8. 8 Hz)、6. 28 (s、1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 166. 2、156. 3、155. 1、134. 2、131. 0、127. 1、126. 3、117. 0、110. 6、108. 2。

【0131】

<実施例4>化合物36ないし48の合成

下記の表4は、(E)-3-(置換されたベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン誘導体 [(E)-3-(substituted benzylidene) pyrrolidine-2, 5-dione analog] 化合物36-48の置換パターンを説明するためのものである。

【化34】



【0132】

【表4】

化合物	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	OE t	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

OMeは、メトキシ、OE tは、エトキシ基を表わす。

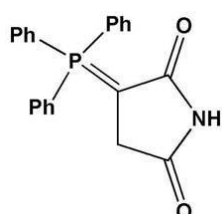
【0133】

(E)-3-(置換されたベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン [(E)-3-(substituted benzylidene) pyrrolidine-2, 5-dione] 化合物36-48は、次のように合成した。

【0134】

1) トリフェニルホスホラニリデンコハク酸 (triphenylphosphoranylidene succinimide) (化合物36a) の合成

【化35】



10

20

30

40

50

無水アセトン (anhydrous acetone) (60 mL) で、マレイミド (maleimide) (6 g、61.81 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (triphenyl phosphine) (16.2 g、61.76 mmol) の溶液を1時間還流させた。冷却させた後、沈殿物を濾過し、濾過ケーキを冷たいアセトン (20 mL) で洗浄した。減圧下で乾燥して、白色固体である化合物 36a を得た (20.428 g、92%)。前記固体は、これ以上の精製なしに次の段階に利用した。

【0135】

融点、257.5–260.3°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.69 (s、1H、NH)、7.67~7.49 (m、15H)、2.85 (s、2H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 178.4、172.4、133.8 (d、 $J=10.7$ Hz)、133.3、129.9 (d、 $J=12.1$ Hz)、126.5 (d、 $J=133.7$ Hz)、38.5、35.6 (d、 $J=130.5$ Hz)。

10

【0136】

2) 化合物 36 ないし 48 の合成

メタノール溶媒 (5~10 mL) で置換されたベンズアルデヒド (0.72~2.48 mmol) 及びトリフェニルホスホラニリデンコハク酸 (triphenyl phosphoranylidene succinimide) (化合物 36a) (0.72~2.48 mmol、1.0 当量 (eq.)) の懸濁液を還流させた。温度がメタノールの沸点に到達する前に、前記反応混合物は、一般的に綺麗な溶液になった。還流する間に、沈殿物が形成され、冷却した後に沈殿物を濾過した。前記反応に使われた置換されたベンズアルデヒドの特性を考慮して、濾過ケーキをメタノール及び適切な溶媒で洗浄し、化合物 36–48 を得た (収率: 54~97.7%)。

20

【0137】

<実施例 4-1> (E)-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2, 5-dione] (化合物 36) の合成

白色固体; 反応時間、3 時間; 収率、54%; 融点、>300°C; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 11.29 (s、1H)、10.04 (s、1H)、7.45 (d、2H、 $J=9.0$ Hz)、7.28 (t、1H、 $J=2.5$ Hz)、6.84 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、3.56 (d、2H、 $J=2.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0138】

<実施例 4-2> (E)-3-(3, 4-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン [(E)-3-(3, 4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2, 5-dione] (化合物 37) の合成

薄い褐色固体; 反応時間、42 時間; 収率、58.6%; 融点、290.8–291.9°C; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 11.30 (br s、1H)、9.47 (br s、2H)、7.18 (t、1H、 $J=2.0$ Hz)、6.99 (s、1H)、6.92 (d、1H、 $J=7.5$ Hz)、6.80 (d、1H、 $J=7.5$ Hz)、3.59 (d、2H、 $J=2.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0139】

<実施例 4-3> (E)-3-(2, 4-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2, 5-ジオン [(E)-3-(2, 4-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2, 5-dione] (化合物 38) の合成

50

非常に薄い褐色固体；反応時間、24時間；収率、82%；融点、 $>300^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (500MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s、1H)、10.04 (s、1H)、9.92 (s、1H)、7.65 (s、1H)、7.28 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、6.37 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、6.31 (dd、1H、 $J=2.0$ 、 8.5Hz)、3.50 (s、2H)； ^{13}C NMR (100MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 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) $^-$ 。

【0140】

<実施例4-4> (E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物39)の合成

10

白色固体；反応時間、14時間；収率、68.5%；融点、 $243.5-245.7^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s、1H)、9.65 (s、1H)、7.25 (t、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、7.10 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、7.03 (dd、1H、 $J=2.0$ 、 8.4Hz)、6.81 (d、1H、 $J=8.4\text{Hz}$)、3.79 (s、3H)、3.59 (d、2H、 $J=2.0\text{Hz}$)； ^{13}C NMR (100MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 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) $^-$ 。

20

【0141】

<実施例4-5> (E)-3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物40)の合成

白色固体；反応時間、4時間；収率、58%；融点、 $222.3-224.1^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (500MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 (s、1H)、9.57 (s、1H)、7.27 (s、1H)、7.11 (s、1H)、7.05 (d、1H、 $J=8.0\text{Hz}$)、6.85 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、4.07 (q、2H、 $J=7.0\text{Hz}$)、3.60 (s、2H)、1.34 (t、3H、 $J=7.0\text{Hz}$)； ^{13}C NMR (100MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 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) $^-$ 。

30

【0142】

<実施例4-6> (E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物41)の合成

白色固体；反応時間、10時間；収率、85.3%；融点、 $268.7-270.3^{\circ}\text{C}$ ； ^1H NMR (500MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s、1H)、9.24 (s、1H)、7.22 (s、1H)、7.04 (d、1H、 $J=9.0\text{Hz}$)、7.03 (s、1H)、6.98 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、3.80 (s、3H)、3.53 (s、2H)； ^{13}C NMR (100MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 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) $^-$ 。

40

【0143】

<実施例4-7> (E)-3-(4-メトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Methoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物42)の合成

50

白色固体；反応時間、5時間；収率、85%；融点、243.4-245.7℃； ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.33 (s、1H)、7.56 (d、2H、 $J=7.0\text{Hz}$)、7.32 (s、1H)、7.01 (d、2H、 $J=6.5\text{Hz}$)、3.79 (s、3H)、3.58 (s、2H)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0144】

<実施例4-8> (E)-3-(3,4-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物43)の合成

10

白色固体；反応時間、5時間；収率、79.6%；融点、237.1-238.4℃； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 11.31 (s、1H)、7.29 (s、1H)、7.14 (d、1H、 $J=8.4\text{Hz}$)、7.12 (s、1H)、6.99 (d、1H、 $J=8.4\text{Hz}$)、3.78 (s、3H)、3.76 (s、3H)、3.61 (s、2H)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0145】

20

<実施例4-9> (E)-3-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,5-Dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物44)の合成

白色固体；反応時間、1.5時間；収率、79.3%；融点、275.2-277.8℃； ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.37 (s、1H)、9.44 (s、2H)、7.13 (t、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、6.43 (d、2H、 $J=2.0\text{Hz}$)、6.27 (t、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、3.52 (d、2H、 $J=2.0\text{Hz}$)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0146】

<実施例4-10> (E)-3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物45)の合成

薄い黄色固体；反応時間、8時間；収率、62%；融点、245.7-246.6℃； ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.29 (s、1H)、7.62 (t、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、7.46 (d、1H、 $J=8.5\text{Hz}$)、6.63 (d、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、6.60 (dd、1H、 $J=2.5$ 、 8.5Hz)、3.85 (s、3H)、3.81 (s、3H)、3.54 (d、2H、 $J=2.0\text{Hz}$)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0147】

<実施例4-11> (E)-3-(2-ヒドロキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(2-Hydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物46)の合成

薄い黄色固体；反応時間、5時間；収率、69.6%；融点、271.3-272.1℃； ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 11.36 (s、1H)、10.18 (s、1H)、7.72 (t、1H、 $J=2.0\text{Hz}$)、7.46 (d、1H、 $J=7.5\text{Hz}$)、7.24 (t、1H、 $J=7.5\text{Hz}$)、6.92 (d、1H、 $J=8.$

50

0 Hz)、6.87 (t、1H、J=7.5 Hz)、3.59 (d、2H、J=2.0 Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz、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) $^-$ 。

【0148】

<実施例4-12> (E)-3-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物47) の合成

白色固体 ; 反応時間、3時間 ; 収率、66% ; 融点、191.2-193.6℃ ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 11.39 (s、1H)、7.33 (s、1H)、6.90 (s、2H)、3.82 (s、6H)、3.71 (s、2H)、3.69 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、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) $^-$ 。

10

【0149】

<実施例4-13> (E)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物48) の合成

薄い黄色固体 ; 反応時間、2.5時間 ; 収率、97.7% ; 融点、236.7-237.7℃ ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.29 (s、1H)、9.01 (s、1H)、7.27 (s、1H)、6.83 (s、2H)、3.78 (s、6H)、3.64 (s、2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、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) $^-$ 。

20

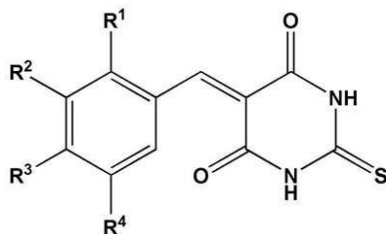
【0150】

<実施例5> 化合物49ないし60の合成

下記の表5は、5-(置換されたベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン類似体 [5-(substituted benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione analog] 化合物49-60の置換パターンを説明するためのものである。

30

【化36】



40

【0151】

【表 5】

化合物	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

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0152】

5-（置換されたベンジリデン）-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6（1H,5H）-ジオン類似体 [5-（substituted benzylidene）-2-thioxodihydropyrimidine-4,6（1H,5H）-dione analog] 化合物49-60は、次のように合成した。すなわち、エタノール（4～8mL）及びH₂O（4～8mL）溶媒で、置換されたベンズアルデヒド（1.52～1.97mmol）及びチオバルビツール酸（thiobarbituric acid）（0.9～1.1当量（eq.））の懸濁液を80℃に加熱した。前記反応温度が80℃に到達する前に、前記反応混合物をほとんどの場合で綺麗な溶液になった。ところが、追加的な加熱（5分～9時間）の間に、沈殿物が形成され、冷却した後に、沈殿物を濾過した。残っている置換されたベンズアルデヒドの特性を考慮して、濾過ケーキをエタノール及び／またはメチレンクロライド及び水で洗浄して、化合物49-60（収率：24～99.5%）を得た。

【0153】

<実施例5-1> 5-（4-ヒドロキシベンジリデン）-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6（1H,5H）-ジオン [5-（4-Hydroxybenzylidene）-2-thioxodihydropyrimidine-4,6（1H,5H）-dione]（化合物49）の合成

オレンジ色固体；反応時間、3時間；収率、96%；融点、291.7-293.5℃；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 12.30（s、1H）、12.20（s、1H）、10.93（s、1H）、8.34（d、2H、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）⁻。

【0154】

<実施例5-2> 5-（3,4-ジヒドロキシベンジリデン）-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6（1H,5H）-ジオン [5-（3,4-Dihydroxybenzylidene）-2-thioxodihydropyrimidine-4,6（1H,5H）-dione]（化合物50）の合成

オレンジ色固体；反応時間、3時間；収率、99.5%；融点、>300℃；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 12.28（s、1H）、12.19（s、1H）、10.55（br s、1H）、9.56（br s、1H）、8.25（s、1

H)、8.10 (s、1H)、7.63 (d、1H、J=8.4Hz)、6.83 (d、1H、J=8.4Hz)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0155】

<実施例5-3> 5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物51) の合成

10

濃黄色固体；反応時間、5分；収率、82.5%；融点、>300℃； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 12.16 (s、1H)、12.06 (s、1H)、11.00 (s、1H)、10.89 (br s、1H)、8.77 (d、1H、J=8.8Hz)、8.76 (s、1H)、6.37 (d、1H、J=1.6Hz)、6.31 (dd、1H、J=2.0、9.2Hz)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0156】

<実施例5-4> 5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物52) の合成

20

赤色固体；反応時間、3時間；収率、98.8%；融点、260.9-263.6℃； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 12.31 (s、1H)、12.20 (s、1H)、10.70 (s、1H)、8.46 (s、1H)、8.20 (s、1H)、7.83 (d、1H、J=8.8Hz)、6.88 (d、1H、J=8.4Hz)、3.80 (s、3H)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

【0157】

<実施例5-5> 5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物53) の合成

薄いオレンジ色固体；反応時間、3時間；収率、88.5%；融点、285.0-287.3℃； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 12.30 (s、1H)、12.19 (s、1H)、10.65 (br s、1H)、8.47 (d、1H、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)； ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

40

【0158】

<実施例5-6> 5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物54) の合成

50

オレンジ色固体；反応時間、8時間；収率、97%；融点、278.9–280.5℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.32 (s、1H)、12.23 (s、1H)、9.58 (br s、1H)、8.16 (d、1H、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 (100MHz、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)⁻。

【0159】

<実施例5-7> 5-(4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物55) の合成

10

黄色固体；反応時間、4時間；収率、77.9%；融点、>300℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.34 (s、1H)、12.25 (s、1H)、8.38 (d、2H、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)⁻。

20

【0160】

<実施例5-8> 5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物56) の合成

濃黄色固体；反応時間、4時間；収率、91.9%；融点、269.9–271.7℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.37 (s、1H)、12.26 (s、1H)、8.41 (s、1H)、8.26 (s、1H)、7.95 (d、1H、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)⁻。

30

【0161】

<実施例5-9> 5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物57) の合成

オレンジ色固体；反応時間、4時間；収率、98.4%；融点、294.1–295.4℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.27 (s、1H)、12.16 (s、1H)、8.62 (s、1H)、8.61 (d、1H、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)⁻。

40

【0162】

<実施例5-10> 5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物58) の合成

50

—dione] (化合物58) の合成

薄い黄色固体；反応時間、時間；収率、%；融点、250.6–251.4℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 11.40 (s、1H)、9.75 (s、1H)、9.60 (s、1H)、9.00 (s、1H)、8.01 (dd、1H、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)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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)⁻。

【0163】

＜実施例5-11＞2-チオキソ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene) dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物59) の合成

オレンジ色固体；反応時間、1時間；収率、65.5%；融点、258.9–260.7℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.41 (s、1H)、12.30 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.85 (s、2H)、3.79 (s、6H)、3.77 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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)⁻。

【0164】

＜実施例5-12＞5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物60) の合成

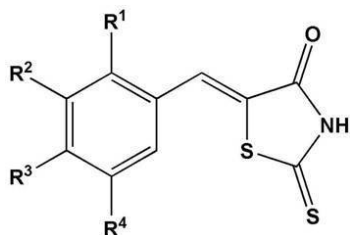
オレンジ色固体；反応時間、2時間；収率、97.5%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.33 (s、1H)、12.23 (s、1H)、10.17 (br s、1H)、8.27 (s、1H)、8.05 (s、2H)、3.83 (s、6H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ 178.7、163.2、160.9、158.0、147.9、144.0、123.7、115.0、114.9、56.7；LRMS (ES) m/z 307 (M-H)⁻。

【0165】

＜実施例6＞化合物61ないし化合物73の合成

下記の表6は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン類似体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxothiazolidine-4-one analog] 化合物61-73の置換パターンを説明するためのものである。

【化37】



【0166】

10

20

30

40

【表 6】

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
6 1	H	H	OH	H
6 2	H	OH	OH	H
6 3	OH	H	OH	H
6 4	H	OMe	OH	H
6 5	H	OEt	OH	H
6 6	H	OH	OMe	H
6 7	H	H	OMe	H
6 8	H	OMe	OMe	H
6 9	H	OH	H	OH
7 0	OMe	H	OMe	H
7 1	OH	H	H	H
7 2	H	OMe	OMe	OMe
7 3	H	OMe	OH	OMe

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0167】

(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン類似体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one analog] 化合物 61-73 の合成は、次のように行った。すなわち、エタノール (4 mL) 溶媒で、置換されたベンズアルデヒド (1.44~2.60 mmol) 及びロダニン (rhodanine) (0.7~1.2 当量 (eq.)) の懸濁液にピペリジン (0.3 当量 (eq.)) を添加し、前記反応混合物を還流させた。温度がエタノールの沸点に到達される前に、前記反応混合物は、一般的に綺麗な溶液になった。還流の間に、沈殿物が形成され、冷却した後に沈殿物を濾過した。前記反応に使われた置換されたベンズアルデハイドの特性を考慮して、濾過ケーキをエタノール及び／またはメチレンクロライド及び／または水で洗浄して、目的生成物を得た (収率: 24~79.2%)。

【0168】

(Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物 63) の精製の場合、追加的なフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行って、さらに純粋な目標化合物を得た。

【0169】

<実施例 6-1> (Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物 61) の合成

薄い褐黄色固体; 反応時間、6 時間; 収率、77.1%; 融点、275.5-277.2 °C; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.72 (br s、1H)、10.40 (s、1H)、7.53 (s、1H)、7.44 (d、2H、J=8.8 Hz)、6.89 (d、2H、J=8.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz、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)⁻。

【0170】

<実施例 6-2> (Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物 62) の合

成

薄いオレンジ色固体；反応時間、5時間；収率、60.4%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.63 (br s、1H)、9.90 (s、1H)、9.48 (s、1H)、7.45 (s、1H)、6.99–6.97 (m、2H)、6.86 (d、1H、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)⁻。

【0171】

<実施例6-3> (Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物63)の合成

10

褐色固体；反応時間、9時間；収率、84.3%；融点、245.5–247.3℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 13.65 (br s、1H)、10.60 (s、1H)、10.28 (s、1H)、7.76 (s、1H)、7.10 (d、1H、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)⁻。

20

【0172】

<実施例6-4> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物64)の合成

黄色固体；反応時間、1時間；収率、54.3%；融点、227.7–230.6℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.70 (br s、1H)、10.09 (s、1H)、7.57 (s、1H)、7.15 (s、1H)、7.07 (d、1H、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)⁻。

30

【0173】

<実施例6-5> (Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物65)の合成

オレンジ色固体；反応時間、5時間；収率、24.4%；融点、207.8–210.1℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.70 (br s、1H)、10.02 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.12 (d、1H、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)⁻。

40

【0174】

<実施例6-6> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物66)の合成

50

黄色固体；反応時間、4時間；収率、23.0%；融点、210.2–212.5℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.72 (br s、1H)、9.56 (s、1H)、7.50 (s、1H)、7.10 (dd、1H、J=2.0、8.5 Hz)、7.07 (d、1H、J=8.5 Hz)、7.00 (d、1H、J=2.0 Hz)、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)⁻。

【0175】

<実施例6-7> (Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物67) の合成

10

黄色固体；反応時間、5時間；収率、57.8%；融点、250.3–251.7℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 13.70 (br s、1H)、7.58 (s、1H)、7.53 (d、2H、J=8.0 Hz)、7.07 (d、2H、J=7.6 Hz)、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)⁻。

【0176】

<実施例6-8> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物68) の合成

20

黄色固体；反応時間、4時間；収率、54.3%；融点、233.0–234.7℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.70 (br s、1H)、7.60 (s、1H)、7.19 (dd、1H、J=2.0、8.5 Hz)、7.16 (d、1H、J=2.0 Hz)、7.13 (d、1H、J=8.0 Hz)、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)⁻。

30

【0177】

<実施例6-9> (Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物69) の合成

濃褐色固体；反応時間、8時間；収率、22.3%；融点、281.2–284.1℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.78 (br s、1H)、9.68 (s、2H)、7.41 (s、1H)、6.44 (s、2H)、6.32 (s、1H)；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)⁻。

40

【0178】

<実施例6-10> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物70) の合成

オレンジ色固体；反応時間、2時間；収率、57.9%；融点、272.7–275.2℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 13.69 (br s、1H)、7.74 (s、1H)、7.33 (d、1H、J=8.5 Hz)、6.70 (d、1H、J=1.5、9.0 Hz)、6.68 (d、1H、J=1.5 Hz)、3.90 (s、

50

3H)、3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0179】

<実施例6-11> (Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物71) の合成

褐色固体; 反応時間、8時間; 収率、13.7%; 融点、201.3-201.5°C; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (br s, 1H)、10.68 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.33 (t, 1H, J=7.5Hz)、7.30 (d, 1H, J=7.5Hz)、6.96 (d, 1H, J=7.5Hz)、6.95 (t, 1H, J=7.5Hz); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

10

【0180】

<実施例6-12> (Z)-2-チオキソ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン [(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)thiazolidine-4-one] (化合物72) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、1時間; 収率、32.0%; 融点、198.0-200.8°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (br s, 1H)、7.57 (s, 1H)、6.87 (s, 2H)、3.81 (s, 6H)、3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

20

【0181】

<実施例6-13> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物73) の合成

黄色固体; 反応時間、3時間; 収率、61.6%; 融点、248.7-250.1°C; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (br s, 1H)、9.45 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、6.84 (s, 2H)、3.79 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

30

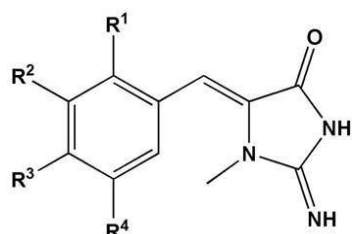
【0182】

<実施例7> 化合物74ないし82及び82aの合成

40

下記の表7は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン誘導体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one derivative] 化合物74-82及び82aの置換パターンを説明するためのものである。

【化 3 8】



【0183】

【表 7】

化合物	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

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0184】

1) (Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-hydroxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物74) の合成

ピペリジン (1 mL) 溶媒で、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (4-hydroxy benzaldehyde) (300 mg、2.46 mmol) 及びクレアチニン (creatinine) (305.7 mg、2.70 mmol) の混合物を2時間還流させた。60℃に冷却させた後、水を添加し、結果物である固体を濾過で除去した。濾過液 (filtrate) に12N HClを添加し、生成された沈殿物を濾過し、水及び酢酸エチルで洗浄して、固体である化合物74を得た。

【0185】

2) (Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン誘導体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one derivatives] 化合物75-78、82及び82aの合成

【0186】

酢酸 (4 mL / 酢酸ナトリウム 1 g) 溶媒で、置換されたベンズアルデヒド (300 mg、mmol)、クレアチニン (1.1 当量 (eq.)) 及び酢酸ナトリウム (NaOAc) (3.0 当量 (eq.)) の混合物を2-4時間還流させた。冷却した後に、水を添加し、反応フラスコを0℃に保持した。生成された沈殿物を濾過し、残っている開始物質 (starting material) の物理的特性を考慮して、氷水及び／またはメチレンクロライドで洗浄して、固体である目的化合物を得た。

【0187】

3) (Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン誘導体 [(Z)-5-(substituted benzylidene

) - 2 - imino - 1 - methylimidazolidin - 4 - one derivatives] 化合物 79、80 及び 81 の合成

【0188】

エタノール (4 mL) 及び水 (2 mL) 溶媒で、置換されたベンズアルデヒド (300 mg) 及びクレアチニン (1.1 当量 (eq.)) の溶液にピペリジン (0.3 当量 (eq.)) を添加し、前記反応混合物を 29-40 時間還流させた。冷却した後、生成された沈殿物を濾過し、残っている開始物質の物理的特性を考慮して、水及びメチレンクロライド及び/または酢酸エチルで洗浄して、固体である化合物 79、80 及び 81 を得た。

【0189】

<実施例 7-1> (Z) - 5 - (4-ヒドロキシベンジリデン) - 2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z) - 5 - (4-Hydroxybenzylidene) - 2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物 74) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、2 時間; 収率、27.5%; 融点、285.9-288.0°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.32 (br s、1H)、9.45 (br s、2H)、7.98 (d、2H、J=8.8 Hz)、6.81 (d、2H、J=8.8 Hz)、6.80 (s、1H)、3.34 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 162.2、160.4、153.5、134.0、126.4、124.5、123.6、116.0、29.5。

【0190】

<実施例 7-2> (Z) - 5 - (3, 4-ジヒドロキシベンジリデン) - 2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z) - 5 - (3, 4-Dihydroxybenzylidene) - 2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物 75) の合成

薄い褐色固体; 反応時間、2 時間; 収率、39.7%; 融点、293.0-295.3°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.13 (br s、1H)、8.85 (br s、1H)、7.83 (d、1H、J=2.0 Hz)、7.74 (br s、2H)、7.36 (dd、1H、J=2.0、8.0 Hz)、6.64 (d、1H、J=8.4 Hz)、6.02 (s、1H)、3.10 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 175.2、166.1、146.7、145.0、133.2、126.2、123.8、118.4、115.8、115.5、28.5。

【0191】

<実施例 7-3> (Z) - 5 - (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン) - 2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z) - 5 - (4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene) - 2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物 76) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、4 時間; 収率、15.2%; 融点、254.2-255.6°C; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.45 (d、1H、J=1.0 Hz)、7.85 (br s、2H)、7.37 (dd、1H、J=1.0、8.0 Hz)、6.71 (d、1H、J=8.0 Hz)、6.17 (s、1H)、3.78 (s、3H)、3.15 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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。

【0192】

<実施例 7-4> (Z) - 5 - (3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン) - 2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z) - 5 - (3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene) - 2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物 77) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、3 時間; 収率、62.4%; 融点、254.2-255.6°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.14 (br s、1H)、

10

20

30

40

50

8.41 (s, 1H)、7.75 (br s, 2H)、7.30 (d, 1H, J=8.0 Hz)、6.69 (d, 1H, J=8.4 Hz)、6.10 (s, 1H)、4.01 (q, 2H, J=6.8 Hz)、3.11 (s, 3H)、1.32 (t, 3H, J=7.2 Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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。

【0193】

<実施例7-5> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物78) の合成

10

濃黄色固体；反応時間、2時間；収率、31.4%；融点、276.1-277.3℃； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (br s, 1H)、8.84 (br s, 1H)、7.84 (d, 1H, J=1.5 Hz)、7.76 (br s, 2H)、7.52 (dd, 1H, J=1.5、8.5 Hz)、6.86 (d, 1H, J=8.5 Hz)、6.07 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.14 (s, 3H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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。

【0194】

20

<実施例7-6> (Z)-2-イミノ-5-(4-メトキシベンジリデン)-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物79) の合成

薄い黄色固体；反応時間、30時間；収率、17.9%；融点、252.1-255.0℃； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, 2H, J=7.2 Hz)、7.80 (br s, 2H)、6.86 (d, 2H, J=7.2 Hz)、6.14 (s, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.12 (s, 3H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 175.5、166.7、159.7、134.2、132.6、127.3、114.4、114.0、55.8、28.5。

30

【0195】

<実施例7-7> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物80) の合成

薄い黄色固体；反応時間、48時間；収率、13.8%；融点、257.1-259.0℃； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, 1H, J=1.5 Hz)、7.84 (br s, 2H)、7.49 (dd, 1H, J=1.5、8.5 Hz)、6.91 (d, 1H, J=9.0 Hz)、6.18 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.16 (s, 3H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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。

40

【0196】

<実施例7-8> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物81) の合成

薄い黄色固体；反応時間、29時間；収率、38.0%；融点、244.6-245.6℃； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, 1H, J=8.0 Hz)、7.84 (br s, 2H)、7.49 (dd, 1H, J=1.5、8.5 Hz)、6.91 (d, 1H, J=9.0 Hz)、6.18 (s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.16 (s, 3H)； ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 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。

50

5 Hz)、7.80 (brs、2H)、6.53 (d、1H、 $J=2.0$ Hz)、6.48 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.5 Hz)、6.30 (s、1H)、3.81 (s、3H)、3.78 (s、3H)、3.13 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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。

【0197】

<実施例 7-9> (Z)-2-イミノ-1-メチル-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-1-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one] (化合物 82) の合成

10

薄いオレンジ色固体; 反応時間、3時間; 収率、61.8%; 融点、246.5-247.7°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.92 (brs、2H)、7.72 (s、2H)、6.16 (s、1H)、3.75 (s、6H)、3.64 (s、3H)、3.13 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 175.5、166.8、152.8、135.3、130.2、129.1、115.0、108.7、60.7、56.4、28.5。

【0198】

<実施例 7-10> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物 82a) の合成

20

反応時間、2時間; 収率、65.2%; 融点、247.9-249.6°C; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.75 (s、2H)、6.17 (s、1H)、3.74 (s、6H)、3.14 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 175.2、166.0、147.9、136.9、133.6、125.1、116.5、109.1、56.5、28.5。

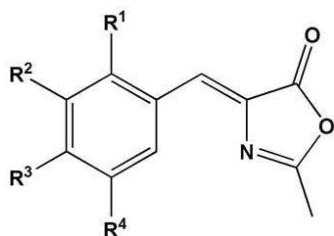
【0199】

<実施例 8> 化合物 83 ないし 97 の合成

下記の表 8 は、(Z)-4-(置換されたベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン類似体 [(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-methyl-oxazol-5(4H)-one analog] 化合物 83-97 の置換パターンを説明するためのものである。

30

【化 39】



40

【0200】

【表 8】

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
8 3	H	H	O A c	H
8 4	H	O A c	O A c	H
8 5	OH	H	O A c	H
8 6	H	OMe	O A c	H
8 7	H	O E t	O A c	H
8 8	H	O A c	OMe	H
8 9	H	H	OMe	H
9 0	H	OMe	OMe	H
9 1	H	O A c	H	O A c
9 2	OMe	H	OMe	H
9 3	OH	H	H	H
9 4	H	OMe	OMe	OMe
9 5	H	OMe	O A c	OMe
9 6	H	B r	O A c	H
9 7	H	B r	O A c	B r

OMeは、メトキシ、O E tは、エトキシ基、A c Oは、アセトキシ基を表わす。

【0201】

(Z)－4－(置換されたベンジリデン)－2－メチルオキサゾール－5(4H)－オン類似体 [(Z)－4－(substituted benzylidene)－2-methyl oxazol-5(4H)-one analog] 化合物83－97の合成は、次のように行った。すなわち、無水酢酸(acetic anhydride)(1.5当量(eq.)+追加的な1.0当量(eq.)×フェノール性水酸基数)の溶媒で、置換されたベンズアルデヒド(300mg)、N－アセチルグリシン(N-acetyl glycine)(1.1当量(eq.))及び酢酸ナトリウム(0.5当量(eq.)+追加的な0.5当量(eq.)×フェノール性水酸基数)の混合物を1－7時間還流させた。冷却した後、フラスコを0℃に保持し、そして、少量のメタノール(MeOH)が入っているか、入っていない水を添加した。前記反応混合物を0℃に再び保持し、生成された沈殿物を濾過し、水で洗浄して、固体である目的生成物を得た。化合物84、87、92及び95の場合、前記反応混合物を0℃に保持したにも拘らず、沈殿物が生成されなかった。この化合物を精製するために、酢酸エチルまたはメチレンクロライド及び水の間で分配した後、結果物である有機層の乾燥及び蒸発後に、残余物を展開液としてヘクサン(hexane)及び酢酸エチル(2:1)(化合物84)、メチレンクロライド(化合物87及び95)及びヘクサン及びメチレンクロライド(4:1)(化合物92)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、それぞれ固体である化合物84、87、92及び95を得た。

【0202】

<実施例8－1>(Z)－4－((2－メチル－5－オキソオキサゾール－4(5H)－イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)－4－((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物83)の合成

反応時間、1時間；収率、43%；¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.15(d、2H、J=8.8Hz)、7.17(d、2H、J=9.2Hz)、7.10(s、1H)、2.36(s、3H)、2.27(s、3H)；¹³C NMR(100MHz、CD₃OD) δ 169.6、167.8、167.2、152.9、133.3、131.2、130.9、129.3、122.0、19.7、14.2。

【0203】

<実施例8－2>(Z)－4－((2－メチル－5－オキソオキサゾール－4(5H)

ーイリデン)メチル)－1, 2－フェニレン次酢酸 [(Z)－4－((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)－1, 2-phenylene diacetate] (化合物84)の合成

反応時間、3時間；収率、49.7%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.99 (d、1H、J=2.0Hz)、7.77 (dd、1H、J=2.0、8.4Hz)、7.18 (d、1H、J=8.8Hz)、6.95 (s、1H)、2.29 (s、3H)、2.24 (s、3H)、2.22 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

10

【0204】

＜実施例8-3＞(Z)－3－ヒドロキシ－4－((2-メチル－5-オキソオキサゾール－4(5H)－イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)－3-Hydroxy-4－((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物85)の合成

反応時間、3時間；収率、33.9%；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.74 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.30 (d、1H、J=8.5Hz)、7.25 (d、1H、J=2.0Hz)、7.12 (dd、1H、J=2.0、8.5Hz)、2.29 (s、3H)、2.15 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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。

20

【0205】

＜実施例8-4＞(Z)－2－メトキシ－4－((2-メチル－5-オキソオキサゾール－4(5H)－イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)－2-Methoxy-4－((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物86)の合成

反応時間、3時間；収率、48.9%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.90 (d、1H、J=1.6Hz)、7.52 (dd、1H、J=1.6、8.0Hz)、7.07 (d、1H、J=8.0Hz)、7.06 (s、1H)、3.87 (s、3H)、2.37 (s、3H)、2.30 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

30

【0206】

＜実施例8-5＞(Z)－2－エトキシ－4－((2-メチル－5-オキソオキサゾール－4(5H)－イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)－2-Ethoxy-4－((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物87)の合成

反応時間、3時間；収率、28%；¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 7.90 (d、1H、J=1.5Hz)、7.55 (dd、1H、J=1.5、8.5Hz)、7.09 (d、1H、J=8.5Hz)、7.08 (s、1H)、4.13 (q、2H、J=7.0Hz)、2.40 (s、3H)、2.33 (s、3H)、1.43 (t、3H、J=7.0Hz)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

40

【0207】

＜実施例8-6＞(Z)－2－メトキシ－5－((2-メチル－5-オキソオキサゾール－4(5H)－イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)－2-Methoxy-5－((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)met

50

hyl) phenyl acetate] (化合物88)の合成

反応時間、3時間；収率、32.7%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.96 (d、1H、J=2.0Hz)、7.76 (dd、1H、J=2.0、8.8Hz)、7.00 (s、1H)、6.95 (d、1H、J=8.4Hz)、3.84 (s、3H)、2.34 (s、3H)、2.30 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

【0208】

<実施例8-7> (Z)-4-(4-メトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-methyl oxazol-5(4H)-one] (化合物89)の合成

反応時間、3時間；収率、22.2%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.03 (d、2H、J=8.8Hz)、7.08 (s、1H)、6.93 (d、2H、J=8.8Hz)、3.84 (s、3H)、2.36 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 168.4、165.1、162.3、134.5、131.7、130.6、126.4、114.7、55.6、15.8。

【0209】

<実施例8-8> (Z)-4-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyl oxazol-5(4H)-one] (化合物90)の合成

反応時間、3時間；収率、21.8%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.89 (d、1H、J=2.0Hz)、7.46 (dd、1H、J=2.0、8.4Hz)、7.03 (s、1H)、6.86 (d、1H、J=8.4Hz)、3.91 (s、3H)、3.90 (s、3H)、2.35 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

【0210】

<実施例8-9> (Z)-5-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)-1,3-フェニレン次酢酸 [(Z)-5-((2-Methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,3-phenylene diacetate] (化合物91)の合成

反応時間、7時間；収率、31.4%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.69 (d、2H、J=2.0Hz)、7.01 (s、1H)、6.99 (t、1H、J=2.0Hz)、2.39 (s、3H)、2.29 (s、6H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 169.0、167.5、167.3、151.3、135.1、134.2、129.1、122.5、118.3、21.3、15.9。

【0211】

<実施例8-10> (Z)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-methyl oxazol-5(4H)-one] (化合物92)の合成

反応時間、3時間；収率、25.2%；¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 8.66 (d、1H、J=8.5Hz)、7.68 (s、1H)、6.59 (dd、1H、J=2.0、9.0Hz)、6.43 (d、1H、J=2.5Hz)、3.88 (s、3H)、3.87 (s、3H)、2.37 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

10

20

30

40

50

8。

【0212】

<実施例8-11> (Z)-4-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(2-Hydroxybenzylidene)-2-methyl-oxazol-5(4H)-one] (化合物93) の合成

反応時間、3時間；収率、36.3%；¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 8.67 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.50 (d、1H、J=7.5Hz)、7.43 (t、1H、J=8.0Hz)、7.31 (d、1H、J=8.0Hz)、7.28 (t、1H、J=8.0Hz)、2.25 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 169.7、159.0、150.1、129.8、128.0、125.4、124.2、123.5、120.0、116.5、24.9。

10

【0213】

<実施例8-12> (Z)-2-メチル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)オキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-2-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one] (化合物94) の合成

反応時間、3時間；収率、63.8%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.40 (s、2H)、7.04 (s、1H)、3.92 (s、9H) 2.40 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 168.1、165.9、153.4、142.0 (C4'), 131.9、131.6、128.7、109.8、61.2、56.4、16.0。

20

【0214】

<実施例8-13> (Z)-2,6-ジメトキシ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物95) の合成

反応時間、4時間；収率、44.4%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.38 (s、2H)、6.99 (s、1H)、3.84 (s、6H)、2.36 (s、3H)、2.32 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

30

【0215】

<実施例8-14> (Z)-2-ブロモ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Bromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物96) の合成

反応時間、4時間；収率、66.6%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.39 (d、1H、J=1.6Hz)、7.96 (dd、1H、J=1.6、8.4Hz)、7.17 (d、1H、J=8.8Hz)、6.99 (s、1H)、2.39 (s、3H)、2.35 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) 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。

40

【0216】

<実施例8-15> (Z)-2,6-ジブロモ-4-((2-メチル-5-オキソオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2,6-Dibromo-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物97) の合成

反応時間、4時間；収率、57.8%；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.27 (s、2H)、6.90 (s、1H)、2.41 (s、3H)、2.39 (s、3H)；¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 168.0、167.2、16

50

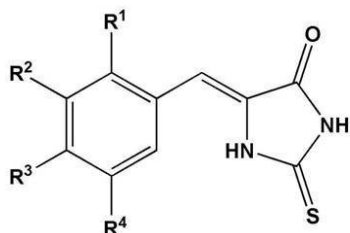
7. 1、147. 9、135. 5、134. 7、133. 7、126. 9、118. 4、20. 7、16. 0。

【0217】

＜実施例9＞化合物98ないし110の合成

下記の表9は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン類似体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one analog] 化合物98-110の置換パターンを説明するためのものである。

【化40】



【0218】

【表9】

化合物	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

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基を表わす。

【0219】

(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン類似体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one analog] 化合物98-110の合成は、次のように行った。すなわち、酢酸(4mL/酢酸ナトリウム1g)溶媒で、置換されたベンズアルデヒド(1.53-2.46mmol)、2-チオヒダントイン(2-thiohydantoin)(1.1当量(eq.))及び酢酸ナトリウム(3当量(eq.))の混合物を4-24時間還流させた。冷却した後に、水を添加し、生成された沈殿物を濾過し、残っている開始物質の特性を考慮して、水及び酢酸エチル及び/またはメチレンクロライドで洗浄して、固体である化合物98-110を得た(収率:15.1-85.2%)。

【0220】

＜実施例9-1＞(Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物98)の合成

緑色固体；反応時間、4時間；収率、45.0%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.23 (s、1H)、11.96 (s、1H)、10.02 (s、1H)、7.61 (d、2H、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。

【0221】

<実施例9-2> (Z)-5-(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物99) の合成

10

緑黄色固体；反応時間、5時間；収率、76.6%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.20 (s、1H)、11.93 (s、1H)、9.63 (s、1H)、9.04 (s、1H)、7.09 (dd、1H、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。

【0222】

<実施例9-3> (Z)-5-(2,4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物100) の合成

20

黄緑色固体；反応時間、5時間；収率、58.1%；融点、>300℃；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.13 (s、1H)、11.65 (s、1H)、10.30 (s、1H)、9.92 (s、1H)、7.56 (d、1H、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。

30

【0223】

<実施例9-4> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物101) の合成

濃黄色固体；反応時間、4時間；収率、59.4%；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.13 (br s、2H)、9.15 (br s、1H)、7.27 (s、1H)、7.25 (d、1H、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。

40

【0224】

<実施例9-5> (Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物102) の合成

黄色固体；反応時間、24時間；収率、15.1%；融点、175.4-177.2℃；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.22 (br s、1H)、12.01 (br s、1H)、9.54 (s、1H)、7.20 (d、1H、J=8.8Hz)、7.20 (s、1H)、6.79 (d、1H、J=8.8Hz)、6.39 (s

50

、1H)、4.08 (q、2H、J=6.8Hz)、1.31 (t、3H、J=6.8Hz) ; ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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。

【0225】

<実施例9-6> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物103) の合成

黄緑色固体; 反応時間、4時間; 収率、85.2%; 融点、279.6-282.2℃ ; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 12.25 (s、1H)、12.02 (s、1H)、9.09 (s、1H)、7.22 (d、1H、J=8.5Hz)、7.13 (s、1H)、6.94 (d、1H、J=8.0Hz)、6.35 (s、1H)、3.81 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) δ 179.2、166.5、149.9、147.1、126.7、125.8、123.3、117.9、113.4、112.7、56.3。

【0226】

<実施例9-7> (Z)-5-(4-メトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物104) の合成

緑色固体; 反応時間、4時間; 収率、64.0%; 融点、266.9-267.5℃ ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 12.26 (s、1H)、12.03 (s、1H)、7.70 (d、2H、J=8.8Hz)、6.94 (d、2H、J=8.8Hz)、6.43 (s、1H)、3.77 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) δ 179.2、166.5、160.9、132.8、126.5、125.5、115.1、112.8、56.0。

【0227】

<実施例9-8> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物105) の合成

緑黄色固体; 反応時間、4時間; 収率、71.7%; 融点、236.2-238.0℃ ; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 12.30 (br s、1H)、12.14 (br s、1H)、7.35 (dd、1H、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) ; ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) 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。

【0228】

<実施例9-9> (Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物106) の合成

濃褐色固体; 反応時間、6時間; 収率、52.6%; 融点、>300℃ ; ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 12.29 (s、1H)、12.03 (s、1H)、9.38 (s、2H)、6.52 (s、2H)、6.27 (s、2H) ; ^{13}C NMR (100MHz、DMSO- d_6) δ 179.8、166.4、159.1、134.5、128.5、113.1、108.9、104.7。

【0229】

<実施例 9-10> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物 107) の合成

緑色固体; 反応時間、4 時間; 収率、80.3%; 融点、237.1-238.6℃; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 12.23 (br s、1H)、11.93 (br s、1H)、7.73 (d、1H、 $J=8.5$ Hz)、6.68 (d、1H、 $J=1.5$ Hz)、6.60 (s、1H)、6.57 (dd、1H、 $J=2.0$ 、8.5 Hz)、3.85 (s、3H)、3.82 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 178.8、166.5、162.8、159.9、132.0、126.4、114.3、107.2、106.6 (C5)、98.8、56.5、56.2。

10

【0230】

<実施例 9-11> (Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物 108) の合成

濃い緑黄色固体; 反応時間、4 時間; 収率、61.4%; 融点、283.2-285.1℃; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 12.28 (s、1H)、11.84 (s、1H)、10.30 (s、1H)、7.66 (d、1H、 $J=7.5$ Hz)、7.19 (t、1H、 $J=8.0$ Hz)、6.87 (d、1H、 $J=8.0$ Hz)、6.82 (t、1H、 $J=7.5$ Hz)、6.70 (s、1H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 179.0、166.4、157.0、131.7、131.1、127.6、120.1、120.1、116.2、107.9。

20

【0231】

<実施例 9-12> (Z)-2-チオキソ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-4-オン [(Z)-2-Thioxo-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)imidazolidin-4-one] (化合物 109) の合成

薄い褐色固体; 反応時間、4 時間; 収率、52.8%; 融点、264.0-266.6℃; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 12.25 (br s、1H)、12.08 (br s、1H)、7.54 (s、2H)、6.52 (s、1H)、3.79 (s、6H)、3.69 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 175.9、164.2、153.1、139.6、130.1、128.7、120.3、109.0、60.8、56.5。

30

【0232】

<実施例 9-13> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物 110) の合成

黄緑色固体; 反応時間、4 時間; 収率、84.6%; 融点、240.1-242.6℃; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 12.15 (br s、1H)、11.98 (br s、1H)、9.10 (br s、1H)、7.57 (s、2H)、6.50 (s、1H)、3.76 (s、6H); ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 174.9、164.2、148.1、138.8、128.5、123.7、121.9、109.5、56.6。

40

【0233】

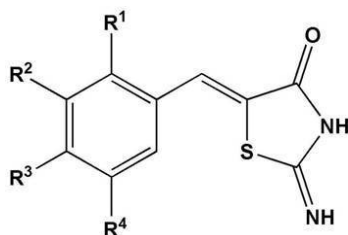
<実施例 10> 化合物 111 ないし 122 の合成

下記の表 10 は、(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン類似体 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one analog] 化合物 111-50

50

1 2 2 の置換パターンを説明するためのものである。

【化 4 1】



【0 2 3 4】

10

【表 1 0】

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1 1 1	H	H	OH	H
1 1 2	H	OH	OH	H
1 1 3	H	OMe	OH	H
1 1 4	H	OEt	OH	H
1 1 5	H	OH	OMe	H
1 1 6	H	H	OMe	H
1 1 7	H	OMe	OMe	H
1 1 8	H	OH	H	OH
1 1 9	OMe	H	OMe	H
1 2 0	OH	H	H	H
1 2 1	H	OMe	OMe	OMe
1 2 2	H	OMe	OH	OMe

20

OMe は、メトキシ、OEt は、エトキシ基を表わす。

【0 2 3 5】

1) 化合物 1 1 1 ないし 1 1 7 及び 1 2 0 ないし 1 2 2 の合成

(Z)-5-(置換されたベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン類似体
 [(Z)-5-(substituted benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one analog] 化合物 1 1 1-1 1 7 及び 1 2 0-1 2 2 の合成は、次のように行った。すなわち、酢酸 (4 mL / 1 g 酢酸ナトリウム) 溶媒で、置換されたベンズアルデヒド (300 mg)、プソイドチオヒダントイン (pseudothiohydantoin) (1.1 当量 (eq.)) 及び酢酸ナトリウム (3.0 当量 (eq.)) の混合物を 3-7 時間還流させた。冷却した後、水を添加し、生成された沈殿物を濾過し、使われた開始物質の物理的特性を考慮して、水及びメチレンクロライド及び／または酢酸エチルで洗浄して、固体である目的生成物を得た。

30

【0 2 3 6】

2) (Z)-5-(3, 5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3, 5-dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物 1 1 8) の合成

40

酢酸 (1.17 mL) 溶媒で、3, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド (200 mg、1.20 mmol)、プソイドチオヒダントイン (154 mg、1.32 mmol) 及び酢酸ナトリウム (296 mg、3.61 mmol) の混合物を 4 時間還流させた。冷却した後、水を添加し、生成された沈殿物を濾過し、水で洗浄して、固体である化合物 1 1 8 を得た。

【0 2 3 7】

3) (Z)-5-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2, 4-dimethoxybenzylidene)-2-i

50

minothiazolidin-4-one] (化合物119) の合成

エタノール (2 mL) 及び水 (2 mL) 溶媒で、2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (300 mg、1.81 mmol)、プソイドチオヒダントイン (231 mg、1.99 mmol) 及びピペリジン (0.18 mL、1.80 mmol) の混合物を80℃で7時間加熱させた。冷却した後、水を添加し、生成された沈殿物を濾過し、水、酢酸エチル及びメチレンクロライドで洗浄して、固体である化合物119を得た。

【0238】

<実施例10-1> (Z)-5-(4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物111) の合成

10

オレンジ色固体；反応時間、3時間；収率、61.8%；融点、>300℃；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.10 (s、1H)、9.29 (br s、1H)、9.04 (s、1H)、7.49 (s、1H)、7.40 (d、2H、J=9.0 Hz)、6.88 (d、2H、J=8.5 Hz)；¹³C NMR (100 MHz、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)⁻。

【0239】

<実施例10-2> (Z)-5-(3, 4-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3, 4-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物112) の合成

20

褐色固体；反応時間、6時間；収率、62.0%；融点、>300℃；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.60 (br s、1H)、9.33 (br s、2H)、9.02 (s、1H)、7.40 (s、1H)、6.96 (s、1H)、6.89 (d、1H、J=8.5 Hz)、6.83 (d、1H、J=8.5 Hz)；¹³C NMR (100 MHz、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)⁻。

【0240】

<実施例10-3> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物113) の合成

30

オレンジ色固体；反応時間、7時間；収率、92.4%；融点、263.9-265.6℃；¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.69 (s、1H)、9.27 (br s、1H)、9.00 (s、1H)、7.48 (s、1H)、7.11 (d、1H、J=2.0 Hz)、6.99 (dd、1H、J=2.0、8.4 Hz)、6.86 (d、1H、J=8.4 Hz)、3.78 (s、3H)；¹³C NMR (100 MHz、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)⁻。

40

【0241】

<実施例10-4> (Z)-5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物114) の合成

オレンジ色固体；反応時間、7時間；収率、84.9%；融点、248.8-251.2℃；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.63 (s、1H)、9.28 (br s、1H)、9.01 (s、1H)、7.49 (s、1H)、7.11 (s、1H)、7.02 (d、1H、J=8.5 Hz)、6.89 (s、1H、J=8.0 Hz)

50

)、4.06 (q、2H、J=7.0 Hz)、1.35 (t、3H、J=7.0 Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0242】

<実施例10-5> (Z)-5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-Hydroxy-4-methoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物115) の合成

褐色固体 ; 反応時間、7時間 ; 収率、78.9% ; 融点、282.8-285.7℃ ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.38 (s、1H)、9.30 (br s、1H)、9.06 (s、1H)、7.44 (s、1H)、7.04 (dd、1H、J=1.0、8.5 Hz)、7.01 (d、1H、J=8.5 Hz)、6.99 (d、1H、J=1.0 Hz)、3.81 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0243】

<実施例10-6> (Z)-2-イミノ-5-(4-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidin-4-one] (化合物116) の合成

黄色固体 ; 反応時間、3時間 ; 収率、50.7% ; 融点、285.9-288.5℃ ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.34 (br s、1H)、9.09 (s、1H)、7.53 (d、2H、J=8.5 Hz)、7.51 (s、1H)、7.07 (d、2H、J=9.0 Hz)、3.80 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0244】

<実施例10-7> (Z)-5-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物117) の合成

濃黄色固体 ; 反応時間、6時間 ; 収率、82.4% ; 融点、274.2-276.3℃ ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.32 (br s、1H)、9.05 (s、1H)、7.52 (s、1H)、7.14 (d、1H、J=2.0 Hz)、7.12 (dd、1H、J=2.0、8.4 Hz)、7.06 (d、1H、J=8.4 Hz)、3.77 (s、3H)、3.77 (s、3H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) 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) $^-$ 。

【0245】

<実施例10-8> (Z)-5-(3,5-ジヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3,5-Dihydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物118) の合成

濃褐色固体 ; 反応時間、4時間 ; 収率、41.4% ; 融点、>300℃ ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.58 (s、2H)、9.37 (br s、1H)、9.13 (s、1H)、7.35 (s、1H)、6.42 (s、2H)、6.27 (s、1H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 181.1、176.4、159.5、136.3、130.3、129.6、108.2、104.8 ; LR

10

20

30

40

50

MS (ES) m/z 235 (M-H)⁻。

【0246】

<実施例10-9> (Z)-5-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物119) の合成

黄色固体; 反応時間、7時間; 収率、21.0%; 融点、249.1-250.7℃; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.13 (br s、2H)、7.75 (s、1H)、7.32 (d、1H、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)⁻。

10

【0247】

<実施例10-10> (Z)-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物120) の合成

褐色固体; 反応時間、7時間; 収率、69.3%; 融点、210.1-211.5℃; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 8.13 (s、1H)、8.02-7.09 (br s、3H)、7.72 (d、1H、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)⁻。

20

【0248】

<実施例10-11> (Z)-2-イミノ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン [(Z)-2-Imino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)thiazolidin-4-one] (化合物121) の合成

オレンジ色固体; 反応時間、3時間; 収率、94.1%; 融点、253.3-254.8℃; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (br s、1H)、9.11 (s、1H)、7.55 (s、1H)、6.91 (s、2H)、3.82 (s、6H)、3.70 (s、3H); 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)⁻。

30

【0249】

<実施例10-12> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物122) の合成

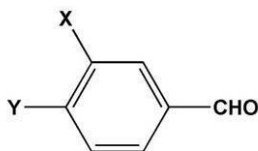
濃いオレンジ色固体; 反応時間、6時間; 収率、87.7%; 融点、254.3-256.6℃; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.30 (br s、1H)、9.08 (s、1H)、9.01 (s、1H)、7.49 (s、1H)、6.85 (s、2H)、3.78 (s、6H); ¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ 181.2、176.0、148.8、138.3、130.8、126.5、124.9、108.0、56.6; LRMS (ES) m/z 279 (M-H)⁻。

40

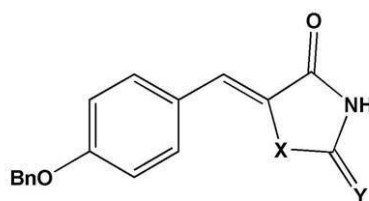
【0250】

<実施例11> 化合物123ないし139の合成

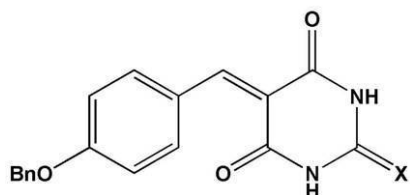
【化 4 2】



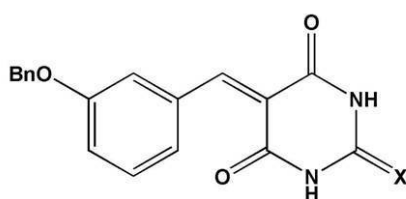
123a: X = OBn, Y = H
123b: X = H, Y = OBn



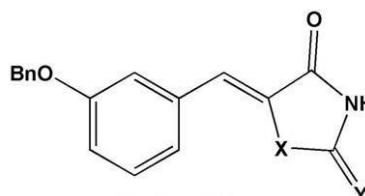
125: X = S, Y = O
126: X = NH, Y = O
127: X = CH₂, Y = O
128: X = S, Y = S
129: X = NCH₃, Y = NH
130: X = NH, Y = S
131: X = S, Y = NH



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

【0251】

1) 3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド [3-(benzyloxy) benzaldehyde] (化合物123a) の合成

アセトニトリル (acetonitrile) (50 mL) 溶媒で、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (3-hydroxybenzaldehyde) (5.0 g、40.9 mmol) 及び炭酸カリウム (potassium carbonate) (8.49 g、61.43 mmol) の溶液にベンジルブロミド (benzyl bromide) (4.6 mL、38.68 mmol) を添加し、前記反応混合物を3時間還流させた。冷却した後、前記反応混合物をメチレンクロライド及び水の間で分配した。有機層は、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。前記濾過液 (filtrate) は、蒸発させ、結果物である固体に水を添加した。前記固体を濾過し、水で洗浄して、化合物123aを得た (8.53 g、98%)。

【0252】

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.97 (s、1H)、7.54-7.51 (m、3H)、7.47 (d、2H、J=7.5 Hz)、7.40 (t、2H、J=7.0 Hz)、7.37-7.32 (m、2H)、5.19 (s、2H)；¹³C NMR (100 MHz、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。

【0253】

2) 4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド [4-(benzyloxy) benzaldehyde] (化合物123b) の合成

アセトニトリル (30 mL) 溶媒で、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.0 g、16.38 mmol) 及び炭酸カリウム (3.40 g、24.60 mmol) の溶媒にベンジルブロミド (1.95 mL、16.40 mmol) を添加し、前記反応混合物を1.5時間還流させた。冷却した後、前記反応混合物をメチレンクロライド及び水の間で分配した。有機物層をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾過液は蒸発させ、結果物である固体に水を添加した。前記固体を濾過させ、水で洗浄して、化合物123bを得た (3.08

2 g、88.7%)。

【0254】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H)、7.82 (d, 2H, $J=9.2$ Hz)、7.43–7.34 (m, 5H)、7.06 (d, 2H, $J=8.8$ Hz)、5.14 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0、164.0、136.1、132.2、130.3、129.0、128.6、127.7、115.4、70.5。

【0255】

3) バルビツール酸及びチオバルビツール酸類似体である化合物123、124、132及び133の合成

エタノール及び水(1:1)溶液で、4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(4-(benzyloxy) benzaldehyde) (123b、1.0当量(eq.))及びバルビツール酸(1.1当量(eq.))またはチオバルビツール酸(1.1当量(eq.))の溶液を80℃に加熱した。冷却した後、前記反応混合物に水を添加した。生成された沈殿物を濾過し、水及び酢酸エチルで洗浄して、固体である化合物123及び124を得た。

【0256】

エタノール及び水(1:1)溶液で、3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123a、1.0当量(eq.))及びバルビツール酸(1.1当量(eq.))またはチオバルビツール酸(1.1当量(eq.))の溶液を80℃に加熱した。生成された沈殿物を濾過し、水及び酢酸エチルで洗浄して、固体である化合物132及び133を得た。

【0257】

4) (E)-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン類似体[(E)-(benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione analog]化合物127及び136の合成

メタノール溶媒で、3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123a、1.0当量(eq.))または4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123b、1.0当量(eq.))及びトリフェニルホスホラニリデンコハク酸(triphenylphosphoranylidene succinimide) (36a、1.0当量(eq.))の溶液を還流させた。冷却した後、生成された沈殿物を濾過し、水及びメタノールで洗浄して、固体である化合物127及び136を得た。

【0258】

5) 化合物125、128、130、131、134、137、138及び139の合成

酢酸(AcOH) (1.53 mL/10当量(eq.))の酢酸ナトリウム)溶媒で、酢酸ナトリウム(3.0–10.0当量(eq.))、3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123a、1.0当量(eq.))、3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン類似体合成)または4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123b、1.0当量(eq.))、4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン類似体合成)及びロダニン(1.1当量(eq.))、化合物128及び137の合成)、2,4-チアゾリジンジオン(2,4-thiazolidinedione) (1.1当量(eq.))、化合物125及び134の合成)、2-チオヒダントイン(1.1当量(eq.))、化合物130及び138の合成)、またはブソイドチオヒダントイン(1.1当量(eq.))、化合物131及び139の合成)の溶液を還流させた。冷却した後、水を添加した。生成された沈殿物を濾過し、水とヘクサン及び酢酸エチル(1:1)の共溶媒で洗浄して、固体である目的化合物を得た。

【0259】

6) 化合物126、129及び135の合成

エタノール及び水(4:1)の共溶媒で、3-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(123a、1.0当量(eq.))、化合物135の合成)または4-(ベンジルオキシ)

ベンズアルデヒド（123b、1.0当量（eq.）、化合物126及び129の合成）、ヒダントイン（1.1–1.2当量（eq.））またはクレアチニン（1.1当量（eq.））及びピペリジン（1.0当量（eq.））の溶液を還流させた。冷却した後、水を添加した。生成された沈殿物を濾過し、水、及びヘクサン及び酢酸エチル（1：1）の共溶媒で洗浄して、固体である目的生成物を得た。

【0260】

<実施例11-1> 5-（4-（ベンジルオキシ）ベンジリデン）ピリミジン-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-トリオン [5-（4-（Benzyl oxy）benzylidene）pyrimidine-2, 4, 6（1H, 3H, 5H）-trione]（化合物123）の合成

10

反応時間、6時間；収率、95%；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 11.29（s、1H）、11.16（s、1H）、8.35（d、2H、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）；¹³C NMR（100MHz、DMSO-d₆）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。

【0261】

<実施例11-2> 5-（4-（ベンジルオキシ）ベンジリデン）-2-チオキソジヒドロピリミジン-4, 6（1H, 5H）-ジオン [5-（4-（Benzyl oxy）benzylidene）-2-thioxodihydropyrimidine-4, 6（1H, 5H）-dione]（化合物124）の合成

20

反応時間、2時間；収率、98.1%；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 12.37（s、1H）、12.27（s、1H）、8.40（d、2H、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）；¹³C NMR（100MHz、DMSO-d₆）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。

30

【0262】

<実施例11-3> (Z)-5-（4-（ベンジルオキシ）ベンジリデン）チアゾリジン-2, 4-ジオン [(Z)-5-（4-（Benzyl oxy）benzylidene）thiazolidine-2, 4-dione]（化合物125）の合成

反応時間、36時間；収率、82.7%；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 12.51（br s、1H）、7.74（s、1H）、7.55（d、2H、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）；¹³C NMR（100MHz、DMSO-d₆）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。

40

【0263】

<実施例11-4> (Z)-5-（4-（ベンジルオキシ）ベンジリデン）イミダゾリジン-2, 4-ジオン [(Z)-5-（4-（Benzyl oxy）benzylidene）imidazolidine-2, 4-dione]（化合物126）の合成

反応時間、14時間；収率、42.9%；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 11.14（br s、1H）、10.41（br s、1H）、7.57（d、2H、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

50

= 9.0 Hz)、6.37 (s、1H)、5.14 (s、2H) ; ^{13}C NMR (100 MHz、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。

【0264】

<実施例11-5> (E)-3-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(4-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物127) の合成

反応時間、3時間；収率、85.7%； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.31 (s、1H)、7.53 (d、2H、 $J=9.2$ Hz)、7.42 (d、2H、 $J=7.2$ Hz)、7.36 (t、2H、 $J=7.2$ Hz)、7.30 (t、1H、 $J=7.2$ Hz)、7.29 (t、1H、 $J=2.0$ Hz)、7.06 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、5.14 (s、2H)、3.56 (d、2H、 $J=2.0$ Hz)； ^{13}C NMR (100 MHz、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。

【0265】

<実施例11-6> (Z)-5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物128) の合成

反応時間、10時間；収率、75.9%； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.57 (s、1H)、7.53 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、7.42 (d、2H、 $J=7.6$ Hz)、7.36 (t、2H、 $J=7.2$ Hz)、7.30 (t、1H、 $J=7.2$ Hz)、7.15 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、5.16 (s、2H)； ^{13}C NMR (100 MHz、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。

【0266】

<実施例11-7> (E/Z)-5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-イミノ-1-メチルイミダゾリジン-4-オン [(E/Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-imino-1-methylimidazolidin-4-one] (化合物129) の合成

反応時間、48時間；収率、26.9%； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.83 (s、1H)、8.13 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、7.83 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、7.44-7.27 (m、10H)、7.17 (d、2H、 $J=8.8$ Hz)、6.94 (d、2H、 $J=9.2$ 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)。

【0267】

<実施例11-8> (Z)-5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物130) の合成

反応時間、9時間；収率、85.6%； ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 12.28 (s、1H)、12.04 (s、1H)、7.72 (d、2H、 $J=9.0$ Hz)、7.45 (d、2H、 $J=8.0$ Hz)、7.39 (t、2H、 $J=7.5$ Hz)、7.33 (t、1H、 $J=7.0$ Hz)、7.05 (d、2H、 $J=8.5$ Hz)、6.45 (s、1H)、5.17 (s、2H)； ^{13}C NMR (100 MHz、DMSO- d_6) δ 179.3、166.5、160.0、137.4、132.8、129

10

20

30

40

50

. 1、128.6、128.4、126.6、125.7、115.9、112.7、70.0。

【0268】

<実施例11-9> (Z)-5-(4-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(4-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物131)の合成

反応時間、9時間；収率、80.1%；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.33 (br s、1H)、9.08 (s、1H)、7.54 (s、1H)、7.51 (d、2H、J=9.0Hz)、7.45 (d、2H、J=7.5Hz)、7.39 (t、2H、J=7.5Hz)、7.33 (t、1H、J=7.0Hz)、7.15 (d、2H、J=8.5Hz)、5.16 (s、2H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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。

10

【0269】

<実施例11-10> 5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピリミジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン [5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione] (化合物132)の合成

20

反応時間、5分；収率、54.3%；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 11.38 (s、1H)、11.23 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.90 (s、1H)、7.62 (d、1H、J=7.5Hz)、7.45 (d、2H、J=7.5Hz)、7.40-7.36 (m、3H)、7.33 (t、1H、J=7.0Hz)、7.19 (br d、1H、J=7.5Hz)、5.13 (s、2H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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。

【0270】

<実施例11-11> 5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソジヒドロピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン [5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione] (化合物133)の合成

30

反応時間、4時間；収率、51.9%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.44 (s、1H)、12.33 (s、1H)、8.22 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.65 (d、1H、J=7.2Hz)、7.43 (d、2H、J=7.6Hz)、7.39-7.30 (m、3H)、7.26 (t、1H、J=7.6Hz)、7.19 (dd、1H、J=2.0、8.0Hz)、5.11 (s、2H)。

【0271】

<実施例11-12> (Z)-5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] (化合物134)の合成

40

反応時間、10時間；収率、50.9%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.71 (s、1H)、7.43-7.39 (m、3H)、7.36 (t、2H、J=7.2Hz)、7.30 (t、1H、J=6.8Hz)、7.18 (br s、1H)、7.14-7.09 (m、2H)、5.13 (s、2H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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。

【0272】

50

<実施例11-13> (Z)-5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物135)の合成

反応時間、48時間；収率、32%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 11.21 (br s、1H)、10.68 (br s、1H)、7.43 (d、2H、J=7.6Hz)、7.36 (t、2H、J=7.6Hz)、7.30 (t、1H、J=7.6Hz)、7.27 (t、1H、J=8.0Hz)、7.20 (d、1H、J=1.6Hz)、7.16 (d、1H、J=8.0Hz)、6.94 (dd、1H、J=1.6、8.0Hz)、6.34 (s、1H)、5.13 (s、2H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) 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。

【0273】

<実施例11-14> (E)-3-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン [(E)-3-(3-(Benzyloxy)benzylidene)pyrrolidine-2,5-dione] (化合物136)の合成

反応時間、3時間；収率、55%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 11.41 (s、1H)、7.43 (d、2H、J=7.6Hz)、7.38-7.34 (m、3H)、7.33-7.28 (m、2H)、7.18 (s、1H)、7.16 (d、1H、J=7.6Hz)、7.04 (d、1H、J=8.0Hz)、5.13 (s、2H)、3.59 (s、2H)；¹³C 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。

【0274】

<実施例11-15> (Z)-5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオソチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one] (化合物137)の合成

反応時間、2時間；収率、56.3%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.57 (s、1H)、7.44 (m、3H)、7.36 (t、2H、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。

【0275】

<実施例11-16> (Z)-5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-チオイミダゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-one] (化合物138)の合成

反応時間、4時間；収率、57.4%；¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 12.37 (s、1H)、12.18 (s、1H)、7.46 (d、2H、J=7.5Hz)、7.39 (t、2H、J=7.5Hz)、7.35-7.31 (m、4H)、7.02 (br d、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。

【0276】

<実施例11-17> (Z)-5-(3-(ベンジルオキシ)ベンジリデン)-2-イ

10

20

30

40

50

ミノチアゾリジン-4-オン [(Z)-5-(3-(Benzyloxy)benzylidene)-2-iminothiazolidin-4-one] (化合物139)の合成

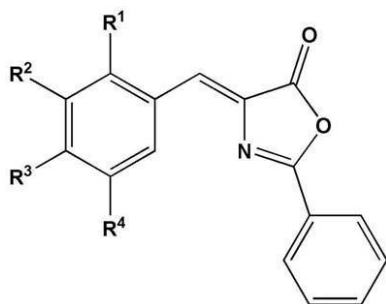
反応時間、3時間；収率、43.2%；¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.42 (s、1H)、9.13 (s、1H)、7.53 (s、1H)、7.43 (d、2H、J=7.6Hz)、7.41-7.35 (m、3H)、7.30 (t、1H、J=7.6Hz)、7.19 (d、1H、J=1.6Hz)、7.12 (d、1H、J=8.0Hz)、7.05 (dd、1H、J=1.6、8.4Hz)、5.12 (s、2H)；¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ 180.9、176.2、159.4、137.4、136.2、131.0、130.4、129.6、129.2、128.6、128.5、122.4、116.9、116.3、70.0。

【0277】

<実施例12>化合物140ないし150の合成

下記の表11は、(Z)-4-(置換されたベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン類似体 [(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one analog] 化合物140-150の置換パターンを説明するためのものである。

【化43】



【0278】

【表11】

化合物	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

OMeは、メトキシ、OEtは、エトキシ基、AcOは、アセテート基を表わす。

【0279】

(Z)-4-(置換されたベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン類似体 [(Z)-4-(substituted benzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one analog] 化合物140-150の合成を次のように行った。すなわち、無水酢酸(1.5当量(eq.))+追加的な1.0当量(eq.)×ベンズアルデヒドのヒドロキシル基数)溶媒で、置換されたベンズアルデヒド(1.0当量(eq.))、馬尿酸(hippuric acid)(1.1当

量 (eq.)) 及び酢酸ナトリウム (1.0 当量 (eq.)) の溶液を 60℃ に加熱するか (化合物 140、141、143、144、146 及び 150 の場合)、または還流させた (化合物 142、145、147、148 及び 149 の場合)。冷却した後、メタノール及び水を添加した。生成された沈殿物を濾過し、水及びメタノールで洗浄して、目的化合物を得た。

【0280】

<実施例 12-1> (Z)-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl] acetate (化合物 140) の合成

反応時間、10 分; 収率、63.9%; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.24 (d、2H、 $J=8.5\text{ Hz}$)、8.18 (d、2H、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.63 (t、1H、 $J=7.5\text{ Hz}$)、7.54 (t、2H、 $J=7.5\text{ Hz}$)、7.23 (d、2H、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.22 (s、1H)、2.34 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、 CDCl_3) 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。

【0281】

<実施例 12-2> (Z)-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)-1,2-フェニレン次酢酸 [(Z)-4-((5-Oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)-1,2-phenylene diacetate] (化合物 141) の合成

反応時間、10 分; 収率、37.5%; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.13 (d、2H、 $J=7.2\text{ Hz}$)、8.11 (d、1H、 $J=1.6\text{ Hz}$)、8.00 (d、1H、 $J=1.6$ 、 8.4 Hz)、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 (100 MHz、 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。

【0282】

<実施例 12-3> (Z)-3-ヒドロキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-3-Hydroxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl] acetate (化合物 142) の合成

反応時間、6 時間; 収率、15.0%; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.87 (s、1H)、8.81 (s、1H)、7.93 (d、2H、 $J=8.0\text{ Hz}$)、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、 $J=2.5$ 、 8.5 Hz)、2.35 (s、3H); ^{13}C NMR (100 MHz、 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。

【0283】

<実施例 12-4> (Z)-2-メトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Methoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl] acetate (化合物 143) の合成

反応時間、10 分; 収率、46.4%; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.10 (s、1H)、8.09 (d、2H、 $J=8.4\text{ Hz}$)、7.59-7.56 (

m、2H)、7.50 (t、2H、J=7.2Hz)、7.15 (s、1H)、7.10 (d、1H、J=8.0Hz)、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。

【0284】

<実施例12-5> (Z)-2-エトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Ethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物144) の合成

10

反応時間、10分; 収率、24.8%; ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ 8.11 (d、2H、J=7.6Hz)、8.05 (s、1H)、7.60 (d、1H、J=7.2Hz)、7.59 (t、1H、J=7.2Hz)、7.51 (t、2H、J=7.2Hz)、7.16 (s、1H)、7.10 (d、1H、J=8.0Hz)、4.17 (q、2H、J=6.8Hz)、2.32 (s、3H)、1.46 (t、3H、J=6.8Hz); ^{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。

【0285】

20

<実施例12-6> (Z)-2-メトキシ-5-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2-Methoxy-5-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物145) の合成

反応時間、3時間; 収率、55.2%; ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ 8.13 (d、2H、J=7.2Hz)、8.06 (s、1H)、7.93 (d、1H、J=8.4Hz)、7.57 (t、1H、J=7.6Hz)、7.50 (t、2H、J=7.6Hz)、7.13 (s、1H)、7.01 (d、1H、J=8.8Hz)、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。

30

【0286】

<実施例12-7> (Z)-4-(4-メトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(4-Methoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one] (化合物146) の合成

反応時間、10分; 収率、27.7%; ^1H NMR (500MHz、 CDCl_3) δ 8.19 (d、2H、J=8.5Hz)、8.17 (d、2H、J=8.5Hz)、7.60 (t、1H、J=7.5Hz)、7.52 (t、2H、J=7.5Hz)、7.22 (s、1H)、7.00 (d、2H、J=8.0Hz)、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。

40

【0287】

<実施例12-8> (Z)-4-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one] (化合物147) の合成

反応時間、3時間; 収率、55.3%; ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ 8.15 (d、1H、J=2.0Hz)、8.10 (d、2H、J=8.8Hz)、7.

50

5.8 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.54 (dd, 1H, J=2.0、8.4 Hz)、7.50 (t, 2H, J=7.2 Hz)、7.18 (s, 1H)、6.92 (d, 1H, J=8.4 Hz)、4.01 (s, 3H)、3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, 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。

【0288】

<実施例12-9> (Z)-2-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)オキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-2-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)oxazol-5(4H)-one] (化合物148) の合成

10

反応時間、3時間; 収率、65.4%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, 2H, J=8.4 Hz)、7.59 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.51 (s, 2H)、7.50 (t, 2H, J=7.6 Hz)、7.13 (s, 1H)、3.94 (s, 6H)、3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, 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。

【0289】

<実施例12-10> (Z)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-2-フェニルオキサゾール-5(4H)-オン [(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4H)-one] (化合物149) の合成

20

反応時間、3時間; 収率、65.6%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, 1H, J=8.8 Hz)、8.13 (d, 2H, J=8.4 Hz)、7.78 (s, 1H)、7.55 (t, 1H, J=7.6 Hz)、7.49 (t, 2H, J=7.6 Hz)、6.63 (dd, 1H, J=2.4、9.2 Hz)、6.42 (d, 1H, J=2.4 Hz)、3.87 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, 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。

30

【0290】

<実施例12-11> (Z)-2,6-ジメトキシ-4-((5-オキソ-2-フェニルオキサゾール-4(5H)-イリデン)メチル)フェニル酢酸 [(Z)-2,6-Dimethoxy-4-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenyl acetate] (化合物150) の合成

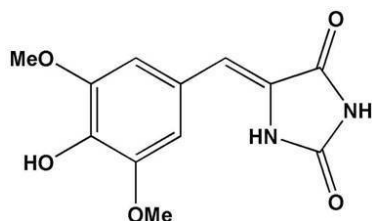
反応時間、10分; 収率、21.9%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2H, J=7.6 Hz)、7.58 (t, 1H, J=7.2 Hz)、7.50 (s, 2H)、7.48 (t, 2H, J=8.0 Hz)、7.08 (s, 1H)、3.89 (s, 6H)、2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.6、167.6、163.7、152.5、133.7、133.4、131.8、131.4、129.2、128.4、125.7、109.3、56.4、20.7。

40

【0291】

<実施例13> (Z)-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジリデン)イミダゾリジン-2,4-ジオン [(Z)-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzylidene)imidazolidine-2,4-dione] (化合物151) の合成

【化 4 4】



【0292】

酢酸（1.6 mL）溶媒で、シリングアルデヒド（syringaldehyde）（300 mg、1.65 mmol）、ヒダントイン（198 mg、1.98 mmol）、及び酢酸ナトリウム（405 mg、4.94 mmol）懸濁液を24時間還流させ、冷却後、生成された沈殿物を濾過した。メチレンクロライド及び少量の水で濾過固体を洗浄した。減圧下で乾燥した後、前記目的化合物を得た（192.9 mg、44.3%）。

【0293】

黄色固体；反応時間、24時間；収率、44.3%；融点、266.0–268.5℃；¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）δ 11.13（s、1H）、10.50（s、1H）、8.81（s、1H）、6.82（s、2H）、6.35（s、1H）、3.81（s、6H）；¹³C NMR（100 MHz、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）⁻。

【0294】

<実験例1> In vitro ROS 消去活性の分析

1. 血管内皮細胞（YPEN-1）準備

YPEN-1細胞（rat prostatic endothelial cell line）は、ATCC（American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA）から受け、前記細胞は、2 mM L-グルタミン、100 mg/ml ストレプトマイシン、2.5 mg/L アムホテリシンB、そして、5% 不活性化されたウシ胎児血清（FBS）が含有されたDMEM（Dulbecco's Modified Eagle Medium, Nissui, Tokyo, Japan）を用いて培養した。また、細胞は、5% CO₂ と95% 空気とが含有された湿った大気のような条件で37℃を保持した。そして、5% FBSを添加していないものを無血清培地（SFM, serum-free medium）として使った。100 mm プラスチックフラスコ（Corning Co., New York, USA）に2日に一回ずつサブ培養して細胞株を保持した。

【0295】

2. ROS 測定

周知の方法（Chem Res Toxicol. 5:227–231、1992）によるDCFDA（2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate）分析法で測定した。すなわち、99.9%のエタノールに溶解した12.5 mM DCFDAと3次蒸留水に溶解した600 U/ml エステラーゼとを-20℃に保存溶液で保存し、実験時に、10 mM DCFDAと6 U/ml エステラーゼとを混合して、調剤されたDCFH（2', 7'-dichlorodihydrofluorescein）溶液を22℃で20分間培養した後、使用前まで雌牛で冷凍保管した。脂溶性のDCFDAがエステラーゼまたは酸化的加水分解を受けて、非蛍光性であるDCFHで脱アセチル化され、DCFHは、活性酸素によって酸化されて、強い蛍光を表わすDCF（2', 7'-dichlorofluorescein）になるので、excitation波長485 nm及びemission波長530 nmで蛍光光度計（GENios、TECAN）で測定した。活性酸素生成源としては、SIN-1（3-morpholininosydnonimine hydrochloride）50 μMを血管内皮細胞に1時間前処理して使った。

【0296】

その結果、図1及び図3のように、血管内皮細胞で発生したROSを陽性対照群であるトロロクス (Trolox) ほど消去する効果が大きな化合物として、化合物2、15、26、37、50、62、75、95、99、100、101、102、106、110、112を選別することができた。

【0297】

<実験例2>チロシナーゼ抑制効果の検討

キノコ来由のチロシナーゼを本実験の酵素源として使った。チロシナーゼ活性は、若干の変形を経て周知の方法 (Life Sci., 1999, 65, 241-246) によって分析した。すなわち、キノコ来由のチロシナーゼ (1000 units) 水溶液 20 μ l を 96-well microplate (Nunc, Denmark) に加えて、1 mM L-チロシン溶液と 50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.5) とを含有した総 200 μ l 体積の分析混合物を準備した。前記分析混合物を 25℃で30分間培養した。培養後、反応混合物から生成されたドーパクロム量を 492 nm (OD_{492}) でマイクロプレートリーダー (Hewlett Packard) を用いて測定した。

10

【0298】

その結果、図4及び図6のように、陽性対照群であるコウジ酸 (Kojic Acid) よりもチロシナーゼ抑制活性に優れる化合物として、化合物1、3、6、15、16、29、36、38、41、50、63、66、103、115、123を確認することができた。

20

【0299】

<実験例3>PPAR分析

20 μ L 試料、10 μ L 4X Fluormone Pan-PPAR Green を 384 well plate に分周し、10 μ L 4X PPAR alpha-LBD/Tb-anti-GST または 10 μ L 4X PPAR gamma-LBD/Tb-anti-GST 抗体をそれぞれ PPAR α と PPAR γ 分析に使った。この際、試料化合物を DMSO に溶解させて、最終試料濃度を 100 μ M として使い、DMSO 最終濃度を 1% 以内に保持した。前記反応混合物を 2 ないし 6 時間室温で放置した後、マイクロプレートリーダー (Hewlett Packard) を用いて excitation: 340 nm, emission: 485 nm 及び excitation: 340 nm, emission: 520 nm でそれぞれの吸光度を測定して、520 nm/485 nm 値を計算した。この際、陰性対照群が 100 であると仮定した時、100 から陰性対照群に対するそれぞれの試料の値を差引いた数値を競争活性率 (competitive activation rate) と定義した。すなわち、競争活性率は、陰性対照群に対するそれぞれの試料の結合比率を意味する。

30

【0300】

1. PPAR α

PPAR α 活性は、陽性対照群であるフェノフィブラート (fenofibrate) の結合活性が高くなく、3段階に分けた。すなわち、陽性対照群と類似している値 (3~10) は、'feno'、陽性対照群よりは活性が少し強い値 (10~25) は、' >feno'、活性が非常に強い値 (25~) は、' >>feno' と表わし、測定時に、陰性対照群よりも高い値が出た物質を 'ND' と定義した。NDが出る理由は、試料化合物自体で蛍光を帯びるためであると見なされる。

40

【0301】

図7に示したように、化合物85及び93が、陽性対照群であるフェノフィブラートよりも非常に優れた PPAR α 活性化剤であると確認された。

【0302】

2. PPAR γ

PPAR γ 活性は、陽性対照群であるロシグリタゾン (Rosiglitazone) と類似している程度の活性を表わす物質を 'Rosig'、ロシグリタゾンよりも優れた

50

活性を表わす物質を‘>R o s i’を表わし、P P A R αと同様に、測定時に、陰性対照群よりも高い値が出た物質を‘N D’と定義した。

【0303】

図8に示したように、化合物9、85、93及び99が、陽性対照群であるロシグリタゾンよりも優れたP P A R γ活性化剤であると確認された。

【0304】

特に、P P A R α及びP P A R γを同時に活性化させる活性化剤としては、化合物85及び化合物93が挙げられる。

【0305】

＜実験例4＞毒性実験

雄性B a l b／cマウスに化合物3、化合物15、化合物50、化合物85、化合物93、化合物115を0.5%メチルセルロース溶液にそれぞれ懸濁して、0.5g/kg、1g/kg及び2g/kgの容量で1回単回経口投与し、7日間マウスの生存率及び体重を調査した。

【0306】

このような投与後、動物の斃死有無、臨床症状、体重変化を観察し、血液学的検査と血液生化学的検査とを実施し、部検して肉眼で腹腔臓器と胸腔臓器との異常有無を観察した。

【0307】

その結果、あらゆる動物で特記すべき臨床症状や斃死された動物はなく、体重変化、血液検査、血液生化学検査、剖検所見などでも毒性変化は観察されなかった。

【0308】

以上の結果、本発明の化合物は、ラットで2g/kgまで毒性変化を表われず、してみれば、経口投与中間致死量（LD50）は、2g/kg以上である安全な物質と判断された。

【0309】

下記に、本発明による化合物93を含む組成物の製剤例を説明するが、本発明は、これを限定するためのものではなく、単に具体的に説明するためである。

【0310】

＜処方例1＞薬学組成物の処方例

＜処方例1-1＞散剤の製造

化合物93 20mg、乳糖100mg及びタルク10mgを混合し、気密布に充填して散剤を製造した。

【0311】

＜処方例1-2＞錠剤の製造

化合物93 20mg、トウモロコシ澱粉100mg、乳糖100mg及びステアリン酸マグネシウム2mgを混合した後、通常の錠剤の製造方法によって、打錠して錠剤を製造した。

【0312】

＜処方例1-3＞カプセル剤の製造

化合物93 10mg、トウモロコシ澱粉100mg、乳糖100mg及びステアリン酸マグネシウム2mgを混合した後、通常のカプセル剤の製造方法によって、前記の成分を混合し、ゼラチンカプセルに充填して、カプセル剤を製造した。

【0313】

＜処方例1-4＞注射剤の製造

化合物93 10mg、注射用滅菌蒸留水適量及びpH調節剤適量を混合した後、通常の注射剤の製造方法によって、1アンプル当たり（2ml）前記の成分含量で製造した。

【0314】

＜処方例1-5＞軟膏剤の製造

化合物93 10mg、PEG-4000 250mg、PEG-400 650mg、白色ワセリン10mg、パラオキシ安息香酸メチル1.44mg、パラオキシ安息香酸

10

20

30

40

50

プロピル 0.18 mg 及び残量の精製水を混合した後、通常の軟膏剤の製造方法によって、軟膏剤を製造した。

【0315】

＜処方例 2＞化粧品組成物の処方例

＜処方例 2-1＞栄養ローションの製造

プロピレングリコール 3.0 重量部、カルボキシポリマー 0.1 重量部、防腐剤微量と残量の精製水とを混合攪拌しながら、80 ないし 85℃に加熱して製造部に投入した後、乳化器を作用させ、ポリソルベイトー 60 1.0 重量部、セスキオレイン酸ソルビタン 0.5 重量部、流動パラフィン 10.0 重量部、ステアリン酸ソルビタン 1.0 重量部、親油型モノステアリン酸グリセリン 0.5 重量部、ステアリン酸 1.5 重量部、ステアリン酸グリセリル／PEG-400 ステアリン酸 1.0 重量部、トリエタノールアミン 0.2 重量部を 80 ないし 85℃に加熱して投入した後、乳化した。乳化が終われば、攪拌機を用いて攪拌しながら、50℃まで熱冷却した後、香料微量を投入し、45℃まで冷却した後、色素微量を投入し、35℃で化合物 93 を投入して、25℃まで冷却した後、熟成させた。

10

【0316】

＜処方例 2-2＞栄養クリーム of 製造

カルボキシポリマー 0.3 重量部、ブチルレングリコル 5.0 重量部、グリセリン 3.0 重量部及び残量の精製水を混合攪拌しながら、80 ないし 85℃に加熱して、製造部に投入した後、乳化器を作用させ、ステアリン酸 2.0 重量部、セチルアルコール 2.0 重量部、モノステアリン酸グリセリン 2.0 重量部、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン 0.5 重量部、セスキオレイン酸ソルビタン 0.5 重量部、モノステアリン酸グリセリン／ステアリン酸グリセリル／ステアリン酸ポリオキシエチレン 1.0 重量部、ワックス 1.0 重量部、流動パラフィン 4.0 重量部、スクワラン 4.0 重量部、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド 4.0 重量部を 80 ないし 85℃に加熱して投入した後、トリエタノールアミン 0.5 重量部を投入して乳化した。乳化が終われば、攪拌機を用いて攪拌しながら、35℃まで冷却した後、化合物 93 を投入して 25℃まで冷却した後、熟成させた。

20

【0317】

＜処方例 2-3＞ウォッシュフォームの製造

TEA-ココイルグルタミン酸 30.0 重量部、二ナトリウムラウレススルホサクシネートグリセリン 10.0 重量部、グリセリン 10.0 重量部、コカミド DEA 2.0 重量部、PEG-120 メチルグルコースジオレイン酸 1.0 重量部、メチルグルセス-20 0.5 重量部、PEG-150 テトラステアリン酸ペンタエリスリチル 0.5 重量部、テトラナトリウム EDTA 0.05 重量部及び防腐剤微量を順次に製造部に投入し、60 ないし 65℃に加熱した後、15 分間攪拌した。攪拌が終われば、精製水の一部を投入して 30 分間交分した後、再び精製水の一部を徐々に投入し、30 分間攪拌した後、35℃まで冷却し、化合物 93 と香料とを投入して 25℃まで冷却した後、熟成させた。

30

【0318】

＜処方例 3＞健康補助食品

＜処方例 3-1＞健康食品の製造

化合物 93 1mg、ビタミン混合物適量（ビタミン A アセテート 70 µg、ビタミン E 1.0mg、ビタミン B1 0.13mg、ビタミン B2 0.15mg、ビタミン B6 0.5mg、ビタミン B12 0.2 µg、ビタミン C 10mg、ビオチン 10 µg、ニコチン酸アミド 1.7mg、葉酸 50 µg、パントテン酸カルシウム 0.5mg）及び無機質混合物適量（硫酸第一鉄 1.75mg、酸化亜鉛 0.82mg、炭酸マグネシウム 25.3mg、第 1 リン酸カリウム 15mg、第 2 リン酸カルシウム 55mg、クエン酸カリウム 90mg、炭酸カルシウム 100mg、塩化マグネシウム 24.8mg）を混合した後、顆粒を製造し、通常の方法によって、健康食品を製造した。

40

【0319】

50

＜処方例 3－2＞健康飲料の製造

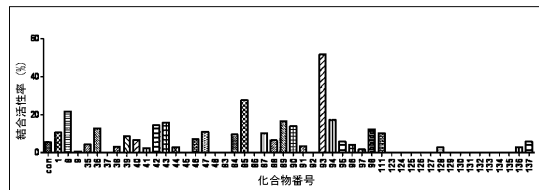
化合物 93 1mg、クエン酸 1000mg、オリゴ糖 100g、梅濃縮液 2g、タウリン 1g 及び精製水を加えて、全体 900ml にし、通常健康飲料の製造方法によって、前記の成分を混合した後、約 1 時間 85℃ で攪拌加熱した後、作られた溶液を濾過して、滅菌された 2L 容器に取得して、密封滅菌した後、冷蔵保管した。

【産業上の利用可能性】

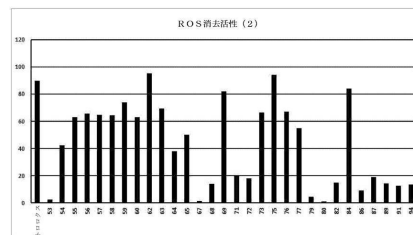
【0320】

本発明は、皮膚美白、抗酸化及び PPAR 活性を有する新規化合物及びその医学的用途関連の分野に利用されうる。

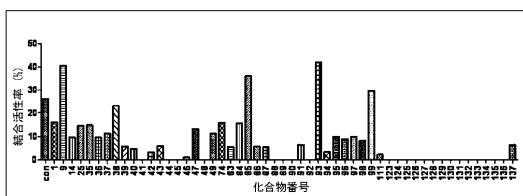
【図 7】



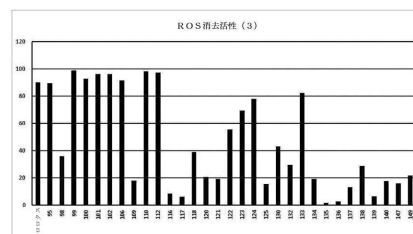
【図 2】



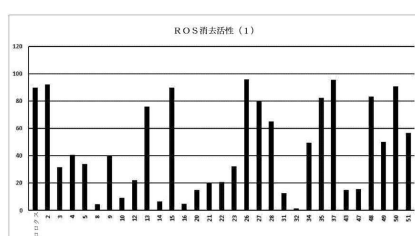
【図 8】



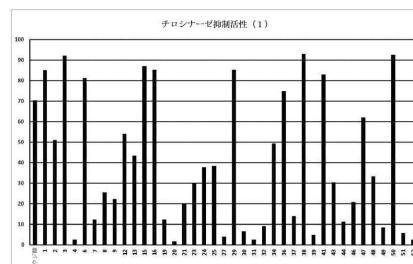
【図 3】



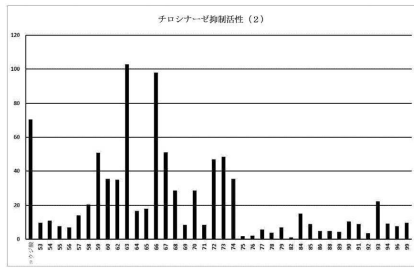
【図 1】



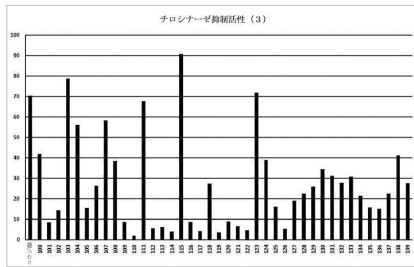
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

- (72)発明者 チョン ヘ ヨン
大韓民国 プサン 607-767 トンネーグ サジク2ードン ハンシン アパートメント
103-203
- (72)発明者 ムン ヒョン リョン
大韓民国 プサン 612-719 ヘウンデーグ パニョ 1ードン 1638 アジア ソン
スチョン アパートメント 103-1002
- (72)発明者 パク ミン ヒ
大韓民国 プサン 601-829 ドンーグ チョリャン 2ードン 296-19
- (72)発明者 ハ ヨン ミ
大韓民国 プサン 613-772 スヨンーグ ミンラクードン ロッテ キャッスル ジャイ
アント アパートメント 105-1903
- (72)発明者 パク ヨン ジョン
大韓民国 プサン 604-022 サハーグ ハダン 2ードン チョンモク アパートメント
ナンバー208
- (72)発明者 パク ジ ヨン
大韓民国 プサン 616-804 ブクーグ グボ 2ードン 741-3 デジン アパート
メント 5-551
- (72)発明者 キム ジン ア
大韓民国 プサン 609-815 クムジョンーグ ナムサンードン 956-2 テミョン
ハイツ 3-303
- (72)発明者 イ ジ ヨン
大韓民国 キョンサンナムード 626-300 ヤンサン ジュナムードン シンウォン アチ
ム ドシ 108-1602
- (72)発明者 イ ギョン ジン
大韓民国 プサン 600-112 チュンーグ ヨンジュ 2ードン クムホ アパートメント
101-220

審査官 松本 直子

- (56)参考文献 特表2005-505519 (JP, A)
特開2007-008937 (JP, A)
特開2007-008936 (JP, A)
米国特許出願公開第2005/0119252 (US, A1)
特表2011-530546 (JP, A)
FRAGRANCE JOURNAL, 2005年 5月, 38-42頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00- 8/99
A61Q 1/00- 90/00
C07D 277/34
CAplus/REGISTRY (STN)