

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0137090 (43) 공개일자 2010년12월30일
(51) Int. Cl. C07D 277/34 (2006.01) C07D 233/74 (2006.01) C07D 233/96 (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-0055327 (22) 출원일자 2009년06월22일 심사청구일자 2009년06월22일	(71) 출원인 조선대학교산학협력단 광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내 (72) 발명자 조훈 광주광역시 남구 진월동 금광 하늘연가 104동 601호 무영 광주광역시 동구 서석동 424-1 건물2층 1호 최철희 광주광역시 남구 봉선2동 한국아텔리움 101동 1404호 (74) 대리인 황주명, 위병갑, 성정현	

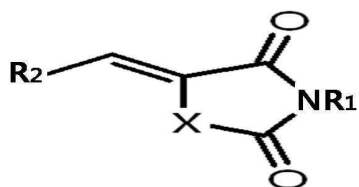
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 신규한 티아졸리딘디온 유도체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물 및 그의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 하기 화학식 1의 신규한 티아졸리딘디온 유도체는 프로스타글란딘을 분해하는 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제하는 활성을 나타내므로 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 예방 또는 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있을 뿐만 아니라 탈모의 예방 및 탈모 촉진에 효과적으로 사용될 수 있다.

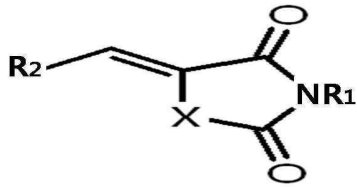
<화학식 1>

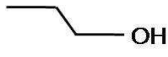


특허청구의 범위

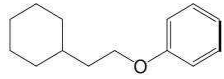
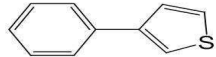
청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



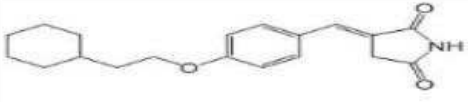
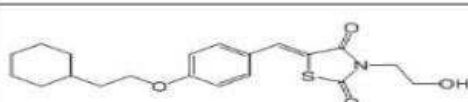
상기 식에서, X는 질소(N), 탄소(C) 또는 황(S)이고, R₁은 수소(H) 또는 이며, R₂는 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬; 또는 (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R₂는  또는 인 것을 특징으로 하는 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 표의 화학식으로 표시되는 유도체 1 내지 유도체 4로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

유도체 화합물 번호	화학식
1	
2	
3	
4	

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 탈모방지 및 발모촉진용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥경화, 협심증, 고지혈증, 심근경색 및 심부전으로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 위장질환은 위염 또는 위궤양인 것을 특징으로 하는 위장질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 신장질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 티아졸리딘디온 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 신규한 티아졸리딘디온 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 프로스타글란딘(prostaglandin)은 20개의 탄소로 이루어진 지방산 유도체로서 5개의 탄소로 이루어진 고리를 포함하고 있다. 이 물질은 1935년에 스웨덴의 생리학자 올프 폰 오일러가 발견했는데, 그는 이 물질이 전립선에서 분비된다고 생각하여 프로스타글란딘이라고 명명했다. 현재는 동물의 조직 내에 널리 존재하며, 다 불포화 지방산으로부터 합성된 후 재빨리 대사된다고 알려져 있다. 이러한 프로스타글란딘은 그 형태에 따라 평활근 수축을 자극할 수 있으며, 일부 동물에서는 혈압을 낮추거나 높이고 혈액의 응집력을 감소시키거나 증가시키는 작용을 할 뿐만 아니라 막에 대한 이온 수송을 촉진시키고 염증을 자극하며 심장혈관 질환과 바이러스의 감염을 억제할 수 있는 작용도 하는 것으로 알려져 있다.

[0003] 한편 프로스타글란딘 및 이들의 동족체들은 화학적으로 불안정하고 생체 내에서 빠른 대사로 인해 짧은 유효기(effective life)를 갖는데, 이러한 이유는 프로스타글란딘 및 이들의 동족체가 일반적으로 하이드록실 및 카르복실기의 상태에서 활성부위를 가지는데 효소가 이러한 활성기를 빠르게 불활성화 시키기 때문이며, 또한 체내로부터 쉽게 제거되고 배출될 수 있을 만큼 작은 분자량으로 존재하기 때문이다(Narumiya S. 등, 1999, Physiol. Rev., 79(4), 1193-1226). 따라서 프로스타글란딘 및 이들 동족체들은 화학적으로 불안정하고 유효기가 매우 짧기 때문에 호흡기, 생식기, 신경, 내분비선 및 심장혈관계통 등의 질환 치료를 위한 사용에 심한 제한이 있었다.

[0004] 따라서 상기와 같은 문제점들을 해결하기 위하여 프로스타글란딘 및 이의 동족체들의 향상된 안정성, 광범위한 투여방법, 더 효과적인 활성 또는 더 긴 유효기를 제공하는 약제학적으로 수용할 수 있는 제제를 개발하기 위한 연구들이 진행되고 있는데, 이와 관련된 종래 기술들을 살펴보면, 대한민국 등록특허 제0598660호에는 우수한 활성을 위해 프로스타글란딘 수용체에 강하게 결합할 수 있는 5 - 티아 - ω - 치환 페닐 - 프로스타글란딘 E 유도체에 대한 내용이 개시되어 있고, 대한민국 등록특허 제0850133호에는 프로스타글란딘에 의한 부작용을 감소시키고 약리 효과를 최대화시킨 프로스타글란딘 나이트록시 유도체가 개시되어 있으며, 대한민국 공개특허 제2001-0023839호에는 F P 작동약으로 유용한 방향족 C16 - C20 - 치환된 테트라히드로 프로스타글란딘이 개시되어 있다.

[0005] 한편, 프로스타글란딘은 생체 내에서 빠른 대사로 인해 짧은 생리활성을 갖게 되는데 이러한 대사과정

의 첫 번째 단계는 산화과정으로서, 프로스타글란딘이 NAD⁺ 의존형 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase:15-PGDH)에 의해 불활성화된다(Ensor, C.M., & Tai, H.H., 1995, *J. Lipid Mediator Cell Signalling* 12:313-319).

[0006] 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)는 프로스타글란딘을 분해하는 효소로서 15-PGDH가 발현되지 않은 조직의 경우에는 프로스타글란딘의 양이 증가되어 있다. 또한, 15-PGDH 효소는 포유동물의 조직에 편재되어 있으며, 처음에는 태반, 폐 및 신장으로부터 추출되어 분리되었고(Krook M 등, 1990, *Biochemistry*, 29, 738~743), 이 효소의 기능은 C-14 위치에 하이드록시기(-OH)를 함유한 프로스타글란딘계 화합물을 산화시켜 15-케토프로스타글란딘(15-ketoprostaglandin)으로 전환시키고 따라서 상기 화합물의 생물학적인 활성을 잃게 만든다(Tai HH 등, 2002, *Adv Exp Med Biol*, 507, 245~250).

[0007] 한편, 최근 발표되는 연구 결과들에 의하면, 15-PGDH가 발암에 잠재적 역할을 하는 것으로 제시된 바 있는데, 즉, 인간 전립선암 세포에서 안드로젠을 처리시 처리하지 않은 세포에 비해 15-PGDH의 발현이 현저하게 증가되었고, 인간의 전립선암 세포가 주입된 누드 마우스 유래의 종양에서 15-PGDH의 발현이 증가된 것으로 나타났다(M.Tong., 2000, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 276, 77~81). 이에 많은 연구자들은 세포 내에서 15-PGDH의 발현을 억제시키거나 또는 감소시킨다면 암 발생을 억제할 수 있음을 예상하였다.

[0008] 따라서 15-PGDH의 활성을 억제할 수 있는 억제제들에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 특히, 사이클로옥시게나제 억제제(cyclooxygenase inhibitor), 플라보노이드, 피토펜올릭(phytophenolic) 화합물 및 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor γ :PPAR γ)가 15-PGDH의 억제 효과가 있다는 내용이 밝혀진 바 있다.

[0009] 이에 본 발명자들은 상기 화합물 이외에도 15-PGDH를 억제할 수 있는 새로운화합물을 연구하던 중, 신규한 티아졸리딘디온 유도체를 발견하였고 상기 유도체가 15-PGDH를 억제하는 활성이 우수할 뿐만 아니라 발모 촉진효과, 심혈관계 질환의 개선효과, 위장장애 개선 효과 및 신장 장애를 개선할 수 있는 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0010] 따라서 본 발명의 목적은 신규한 티아졸리딘디온 유도체를 제공하는 것이다.

[0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 탈모방지 및 발모촉진용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 위장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 신장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0015] 상기과 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 신규한 티아졸리딘디온 유도체를 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 탈모방지 및 발모촉진용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 위장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 나아가 본 발명은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 신장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한

다.

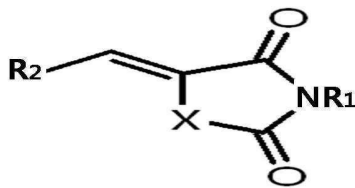
효 과

[0020] 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온 유도체는 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 저해하는 효과가 우수하므로 15-PGDH에 의해 유발될 수 있는 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 예방 및 치료할 수 있는 효과가 있고 탈모를 방지하고 발모를 촉진시키는 효과가 있다.

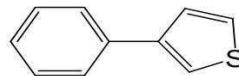
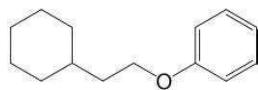
발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 제공함을 특징으로 한다.

[0022] [화학식 1]



[0024] 상기 식에서, X는 질소(N), 탄소(C) 또는 황(S)이고, R₁은 수소(H) 또는 이며, R₂는 치환 또는 비치환 (헤테로)사이클로알킬; 또는 (헤테로)사이클로알케닐 또는 (헤테로)아릴일 수 있다.



또한, 상기 R₂는

또는

일 수 있다.

[0026] 바람직하게 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체의 구체예로는 본원의 실시예 1 내지 4에서 제조된 유도체들일 수 있다.

[0027] 상기에서 “알킬”이란 용어는 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 대표적인 비치환된 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸 등을 포함한다. 치환된 알킬기는 할로, 히드록시, 시클로알킬, 알카노일, 알콕시, 알킬옥시알콕시, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 술포모일, 니트로, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 아랄콕시, 구아니디노, 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜, 피페리딜 및 모르폴리닐로 이루어진 군중에서 선택된 하나 이상에 의해 치환된 알킬기를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0028] “알케닐”이란 용어는, 2개 이상의 탄소 원자를 갖고 이중 결합을 포함하는 임의의 상기 알킬기를 나타내며, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다.

[0029] “아릴”이란 용어는 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 탄화수소기, 예를 들어 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 비페닐 및 디페닐기를 나타내고, 이들 각각은 1 내지 4개의 치환기, 예를 들어 알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 알카노일옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬티오노, 술폰닐, 술폰아미도, 헤테로시클릴 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[0030] “사이클로알킬”이란 용어는, 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미하며, 이들 각각은 하나 이상의 치환기, 예를 들어 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카르바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 술폰닐, 술폰아미도, 술포모일, 헤테로시클릴 등으로 치환될

수 있다.

[0031] "사이클로알케닐"은, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소수가 3 내지 12개인 모노 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미하며, 아돌 각각은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0032] "헤테로사이클로"란 용어는 임의로 치환된 완전 포화 또는 불포화, 방향족 또는 비방향족 사이클릭기를 나타내는 고리계로서, 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 고리에 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는다. 헤테로 원자를 포함하는 헤테로사이클릭기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 헤테로사이클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합될 수 있다.

[0033] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 티아졸리딘디온 유도체의 염, 바람직하게는 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 상기 "약학적으로 허용되는 염"은 순수한 의학적 판단의 범위 내에서 과다한 독성, 자극 및 부작용 등의 유발 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 의미한다. 상기 약학적으로 허용되는 염은 당 분야에 잘 알려져 있다(S.M. Berge *et al.*, 1977, *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1). 상기 염은 본 발명의 유도체 화합물을 최종적으로 분리, 정제 및 합성하는 동안에 동일반응계에서 제조하거나 별도로 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 약학적으로 허용되는 염으로는 본 발명의 유도체 화합물이 산성기를 함유하고 있을 경우, 염기와 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염으로는 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 리튬염, 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리금속과의 염; 바륨 또는 칼슘과 같은 알칼리토금속과의 염; 마그네슘염과 같은 기타 금속과의 염; 디시클로헥실아민과의 염과 같은 유기 염기염; 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 유도체 화합물이 분자 내에 염기성 기를 함유하는 경우에는 산부가염을 형성할 수 있으며, 이러한 산부가염의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 무기산, 특히 할로젠화수소산(예컨대, 불소화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 또는 염소화수소산), 질산, 탄산, 황산 또는 인산과의 염; 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 에탄술폰산과 같은 저급 알킬 술폰산과의 염; 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 숙신산 또는 시트르산과 같은 유기카르복실산과의 염; 및 글루탐산 또는 아스파르트산과 같은 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온 유도체의 수화물 또는 용매화물의 형태로 된 유도체를 포함할 수 있다(J. M. Keith, 2004, *Trahedron Letters*, 45(13), 2739-2742).

[0035] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체는 천연으로부터 분리되거나 당 업계에 공지된 티아졸리딘디온계 화합물의 화학적 합성법으로 제조될 수 있으며, 통상적으로 티아졸리딘디온의 5 ' 부분에 치환될 치환기 화합물들을 적절한 반응용매와 함께 반응시켜 중간체 생성물을 수득한 후, 상기 중간체 생성물을 다시 2,4-티아졸리딘디온과 함께 적절한 반응용매에서 반응시킴으로써 본 발명에 따른 유도체 화합물을 제조할 수 있다.

[0036] 상기 제조과정에서 사용될 수 있는 반응용매로는 반응에 관여하지 않는 한 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류; 피리딘, 피페리딘, 트리에틸아민 등의 아민류, 아세톤; 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸 등의 알킬케톤류; 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 디메틸술폰, 헥사메틸인산트리아미드 등의 비프로톤성 극성용매를 들 수 있으며, 특히 통상적으로 유기합성에서 사용되는 비반응성 유기용매 중에서 딥-스타크 트랩에 의해 반응 중 생성되는 물을 분리할 수 있는 용매가 선호된다. 이러한 용매의 예로는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 반응 생성물의 분리 및 정제는 유기합성에서 통상적으로 수행되는 농축, 추출 등의 과정을 통해 이루어지며, 필요에 따라 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 작업을 통해 분리 및 정제를 수행할 수 있다.

[0037] 본 발명은 또한 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체의 제조방법들에 대한 임의의 변형을 포함하고, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물은 나머지 단계들의 출발물질로 사용될 수 있으며, 상기 출발물질은 반응 조건하에 반응계 내에서 형성되거나, 반응 성분들은 그의 염 또는 광학적으로 거울상체의 형태로 사용될 수 있다.

[0038] 또한 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘유도체는 상기 유도체를 제조하기 위해 사용된 치환기들의 종류, 중간체 생성물 및 제조방법의 선택에 따라 가능한 이성질체, 예컨대 실질적으로 순수한 기하학적(시스 또는 트랜스) 이성질체, 광학 이성질체(거울상체) 또는 라세미체의 형태일 수 있으며, 이러한 가능한 이성질체 모두 본 발명의 영역에 포함된다.

- [0039] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체는 15-하이드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있는 특징이 있다.
- [0040] 본 발명의 일실례에서는, 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체들이 15-하이드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성이 있는지를 확인하기 위하여, 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 세포에 처리한 후, 발생하는 NADH의 양을 측정하였는데, 이는 15-PGDH가 활성이 높을 경우 NAD⁺가 환원되어 NADH를 생성하면서 프로스타글란딘을 산화시켜 불활성인 15-케토프로스타글란딘을 생성하기 때문에 NADH의 양을 측정함으로써 15-PGDH의 활성도를 확인할 수 있기 때문이다. 따라서 상기와 같은 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체가 15-PGDH를 억제하는 활성이 있는 것을 확인할 수 있었다(실험예 1 참조).
- [0041] 따라서 본 발명자들은 본 발명의 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체가 15-PGDH의 저해자라는 것을 확인할 수 있었고, 본 발명의 유도체를 15-PGDH에 의해 유발될 수 있는 질환들의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 예상할 수 있었다.
- [0042] 한편, 프로스타글란딘은 모발의 성장에 중요한 역할을 한다고 알려진 바 있으며, 특히 모발의 밀도를 유지 또는 증가시키기 위해서는 모낭 또는 그 인근 피부 환경의 다양한 구역에서 다양한 타입(A₂, F_{2a}, E₂)의 프로스타글란딘의 내부 저장이 매우 필수적인 것으로 밝혀진 바 있다(Colombe L 등, 2007, *Exp. Dermatol.*, 16(9), 762-9). 그러나 프로스타글란딘의 분해에 특징적으로 관여하는 효소가 머리카락의 생존을 위한 결정적인 구역인 머리카락의 진피 유두에 존재하고 있으며, 15-PGDH가 프로스타글란딘, 특히, PGF_{2a} 및 PGE₂를 비활성화시켜 두피를 손상시키고 탈모를 유발시키는 것으로 알려진 바 있다(Michelet JF 등, 2008, *Exp. Dermatol.*, 17(10), 821-8).
- [0043] 따라서 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체는 프로스타글란딘을 분해하는 15-하이드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있으므로 두피의 손상을 개선할 수 있고 탈모를 방지할 수 있으며 발모를 촉진시킬 수 있는 효과가 있다.
- [0044] 그러므로 본 발명은 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 유효성분으로 함유하는 탈모방지 및 발모촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0045] 상기에서 “탈모(alopecia)”란 부분적 또는 일반적 영구 모발의 손실을 갖는 모낭 상태 전체를 말하며, 상기 탈모 및 발모의 대상으로는 인간의 케라틴 섬유, 특히 모발, 눈썹, 속눈썹, 턱수염 및 콧수염 등 일 수 있다.
- [0046] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0047] 체내에서 생성된 프로스타글란딘 동족체를 포함하는 프로스타글란딘은 혈관벽의 적절한 작용을 유지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 특히 혈액 흐름이 가능하도록 혈관을 이완시키고, 혈소판 응집을 방지하며, 혈관벽을 둘러싸는 평활근 세포 증식의 조절에 기여하는 것으로 알려져 있다(Yan. Cheng 등, 2006, *J. Clin. Invest.*). 또한 프로스타글란딘의 생성이 억제되거나 또는 그 활성을 잃게 될 경우, 혈관벽 내막의 퇴화, 혈소판의 응집 및 평활근의 세포작용의 혼란 등이 유발되어 심혈관계 질환을 초래하게 되며, 특히 고혈압의 경우에는 혈관에서의 프로스타글란딘 생성이 감소되는 것으로 밝혀진 바 있다(Tang EH, 2008, *Cardiovasc Res.*, 78(1), 130-8).
- [0048] 따라서 본 발명에 따른 신규한 유도체 화합물들은 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있으므로 세포내에서 프로스타글란딘(PGE₂)을 저장하고 활성화시켜 심혈관계 질환을 예방하거나 또는 치료할 수 있다.
- [0049] 상기 “심혈관계 질환”이란 혈관벽의 내막이 퇴화되거나 혈소판의 응집 또는 평활근의 세포작용 조절에 이상이 생겨 발생되거나, 혈액 내에 저밀도 지단백질 콜레스테롤(Low Density Lipoprotein cholesterol; 이하 'LDL-콜레스테롤'이라 함), 콜레스테롤 및 중성지방이 비정상적으로 높아 고콜레스테롤 혈증(hypercholesterolemia)에 의해 발생하는 질환을 모두 포함하는 것으로서 이러한 심혈관계 질환의 예로는, 이에 제한되지는 않으나, 동맥경화, 고혈압, 협심증, 고지혈증, 심근경색 및 심부전 등이 포함된다.
- [0050] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 유효성분으로 함

유하는 위장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0051] 위장질환의 대표적인 질환인 위염과 위궤양은 위장관 점막이 위산에 의해 소화되어 궤양을 형성하는 상태를 말하는 것으로서, 위벽은 일반적으로 점막층, 점막하층, 근육층 및 장막으로 구성되어 있는데, 위염은 점막이 손상된 상태이고, 위궤양은 점막하층 또는 근육층까지 손상된 경우를 말한다. 그러나 위염 및 위궤양은 발생빈도가 높은 것에 비해 발생 원인이 정확히 밝혀져 있지 않으며, 단지 공격인자와 방어인자의 불균형, 즉 공격인자의 증가나 방어인자의 약화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 공격인자의 증가 요인으로는 산, 펩신 분비의 증가 등을 들 수가 있고 방어 인자의 약화 요인으로는 위점막의 구조나 형태의 결손 및 점액분비의 감소와 중탄산 이온 분비의 감소 및 프로스타글란딘 생산의 저하 등을 들 수 있다. 한편, 현재 사용되고 있는 위염 및 위궤양의 치료제로는 위산의 분비량에는 영향을 주지 않고 이미 생성된 위산을 중화시키는 제산제, 위산의 분비를 억제하는 약제, 프로스타글란딘의 분비 촉진제 및 위벽 코팅제 등 방어인자를 증강시키는 약제들이 사용되고 있으며, 특히 위점막의 보호 및 방어 작용을 유지하는데 있어서 프로스타글란딘의 역할은 매우 필수적인 것으로 알려져 있다(Wallace JL., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek 등, 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5), 5~31)

[0052] 따라서 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체는 위점막을 보호하는 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 활성이 있으므로 위장질환, 특히 위염 및 위궤양을 예방 또는 치료할 수 있는 효과가 있다.

[0053] 또한, 신장에서 프로스타글란딘은 신장의 혈류를 조절하고 신혈관 및 관 효과 모두에 의해 뇨형성을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이와 관련된 임상 연구에 따르면, 프로스타글란딘 1(PGE1)은 만성 신장 질환 환자들의 크레아티닌 정제 개선, 신장 이식 환자의 이식 거부 및 사이클로스포린 독성 방지, 당뇨 신증 환자의 뇨 중 알부민 배출 속도 및 N-아세틸-β-D-글루코사미니다제 수치를 감소시키는 효과가 있는 것으로 밝혀진 바 있으며, PGE1, PGE2 및 PGI2와 같은 프로스타글란딘 화합물들을 정맥내 투여함으로써 신장기능 장애를 예방하는 방법이 개시된 바 있다(Porter, Am., 1989, *J. Cardiol.*, 64: 22E-26E, 미국등록특허 제 5,807,895 호 참조). 또한, 프로스타글란딘은 신장에서 혈관을 확장하는 혈관 확장제의 역할을 하며, 신장에서 프로스타글란딘의 생성이 억제될 경우 신장 장애를 초래하는 것으로 알려져 있다(Hao. CM, 2008, *Annu Rev Physiol*, 70, 357~77).

[0054] 따라서 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체는 신장기능 장애로 인한 신장질환을 예방하거나 또는 치료할 수 있다.

[0055] 상기에서 “신장기능 장애”란 정상 크레아티닌이 정제량 미만이거나, 정상 유리수가 정제량 미만이거나, 정상 혈중 우레아 또는 질소 또는 칼륨 또는 크레아티닌의 수치가 정상을 초과하거나, 신장 효소, 예컨대 감마 글루타밀 합성효소, 알라닌 포스파티다제, N-아세틸-β-D-글루코사미니다제 또는 β-2-마이크로글로불린이 변조된 활성을 가지거나, 또는 마크로알부민뇨증이 정상 수치를 초과한 경우 등을 말한다.

[0056] 그러므로 본 발명은 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체를 유효성분으로 함유하는 신장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0057] 이상 살펴본 바와 같이, 본 발명의 신규한 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 유도체들은 15-PGDH의 저해제로서, 프로스타글란딘의 분해를 억제하는 작용을 통해 탈모를 방지하며 발모를 촉진할 수 있고, 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 치료 또는 예방할 수 있는 효과가 있다.

[0058] 상기에서 “15-PGDH의 저해제”란 특히 인간에 있어 15-PGDH 효소의 활성을 저해 또는 감소시킬 수 있거나, 상기 효소에 의해 촉매되는 반응을 저해, 감소 또는 감속시킬 수 있는 화합물을 말하며, 상기 화학식 1의 유도체를 의미한다.

[0059] 한편, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합하거나 희석제로 희석하여 제조될 수 있다. 또한 상기 약학적 조성물은 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0060] 본 발명의 약학적 조성물은 공지의 방법에 따라 다양한 비경구 또는 경구 투여용 형태로 제조될 수 있는데, 경구투여용 고형제제의 경우, 본 발명의 유도체 화합물에 부형제, 필요에 따라, 결합제, 붕해제, 활제, 착색제, 향미제 및(또는) 교후제를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 통상의 방법에 의해 정제, 당의정, 과립제, 산제 또는 캡셀제의 형태로 제조할 수 있다. 첨가제로서는 당분야에 통상 채용되는 것이 사용될 수 있으며, 부형제의

예로서는 유당, 슈크로오즈, 염화나트륨, 글루코오즈, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정 셀룰로오즈 및 규산 등을 들 수 있고, 결합제로서는 물, 에탄올, 프로판올, 단시럽, 슈크로오즈 용액, 전분용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필 스타치, 메틸셀룰로오즈, 에틸셀룰로오즈, 셀락, 인산칼슘 및 폴리피롤리돈을 들 수 있으며, 봉해제로서는 건조전분, 아르긴산나트륨, 한천분말, 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 라우릴황산나트륨, 스테아린산모노클리세라이드 및 유당을 들 수 있다. 활제로서는 정제탈크, 스테아레이트류, 붕산나트륨 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있고, 향미제로서는 슈크로오즈, 비터 오렌지 피일, 시트르산 및 타르타르산을 들 수 있다.

[0061] 경구투여용 액제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 향미제, 완충액, 안정화제, 교후제 등을 가하고, 통상의 방법에 따라 내용제, 시럽제 또는 엘릭서제의 형태로 제조할 수 있다. 완충액의 예로서는 시트르산나트륨을 들 수 있으며, 안정화제의 예로서는 트라가칸트, 아카시아 및 젤라틴을 들 수 있다. 주사제를 제조하기 위해서는 본 발명의 화합물에 pH 조정제, 완충제, 안정화제, 이완제, 국부마취제 등을 가하고 생성혼합물을 피하 주사제, 근육주사제 또는 정맥주사제로 할 수 있다. pH 조정제와 완충액으로는 시트르산 나트륨, 아세트산나트륨 및 인산나트륨을 들 수 있다. 안정화제의 예로서는 나트륨피로소팔이트, EDTA, 티오글리콜산 및 티오락트산을 들 수 있다. 국부마취제로서는 염산프로카인 및 염산리도카인을 들 수 있으며, 이완제의 예로서는 염화나트륨 및 글루코오즈를 들 수 있다.

[0062] 좌제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 폴리에틸렌글리콜, 라놀린, 카카오버터 또는 지방산 트리글리세라이드와 같은 당분야에 공지된 약학적으로 허용되는 담체와 필요에 따라, 트윈(Tween)과 같은 계면활성화제를 첨가하고, 통상의 방법에 따라 좌제의 형태로 제조할 수 있다.

[0063] 연고제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 연고제를 제조하는데 통상 사용되는 베이스, 안정화제, 보습제, 보존제 등을 첨가하고, 통상의 방법에 따라 연고제로 할 수 있다. 베이스의 예로서는 액상파라핀, 백색 와세린, 백랍, 옥틸도데실알코올 및 파라핀을 들 수 있으며, 보존제로서는 메틸파라옥시벤조에이트, 에틸파라옥시벤조에이트 및 프로필파라옥시벤조에이트를 들 수 있다.

[0064] 상기와 같은 다양한 방법으로 제형화된 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0065] 상기에서 “약학적으로 유효한 양”이란 탈모, 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 개선 또는 치료하기에 충분한 화합물의 양을 말하며, 질환 및 이의 중증정도, 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있는데, 통상적으로 경구투여의 경우에는 약 1~1000mg, 주사제의 경우에는 약 0.1~500mg, 좌제의 경우에는 약 5~1000mg의 유효용량으로 투여될 수 있다. 상기 제제의 1일 투여량은 환자의 조건, 체중, 연령 및 성별에 따라 다르며, 일괄적으로 제한하여 결정할 수 없다. 통상 1일 투여량은 성인에 대해 약 0.1~5000mg, 바람직하기로는 약 1~1000mg이다. 투여는 1일 1회 또는 수차례 분할하여 반복 투여할 수 있다.

[0066]

[0067] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0068] <실시예>

[0069] 본 발명에 따른 유도제 화합물의 합성

[0070] 하기에 기술된 본 발명에 따른 유도제 화합물의 제조 및 이의 활성을 측정하는 실험에 있어서 사용된 프로스타글란딘(PGE₂), NAD⁺, NADH, 글루타치온 세파로즈 4B, DTT, 소듐 도데실 설페이트(SDS), EDTA 및 환원된 글루타치온은 시그마(sigma, 미국)로부터 구입하였고, 인간 15-PGDH의 cDNA는 인간 태반 cDNA 라이브러리로부터 클로닝하였다. 또한 UV 스펙트라는 UV-VIS 스펙트라포토미터(shimadzu 사)를 사용하였고, NMR 스펙트라는 JEOL JNM-LA 300 스펙트로미터(JEOL, 도쿄, 일본)를 사용하였다.

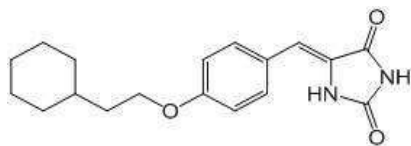
[0071]

[0072] <실시예 1>

본 발명에 따른 유도체 1의 제조

하기 화학식으로 나타내는 유도체 1을 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<유도체 1의 화학식>



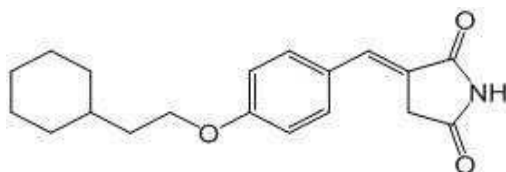
4-(2-사이클로헥실에톡시)벤즈알데히드 (1g, 4.3 mmol) 및 하이단토인(504mg, 4.3mmol)을 20ml의 톨루엔 용액으로 용해시켰고, 여기에 피페리딘(0.21ml, 2.15mmol) 및 아세트산(0.14ml, 2.15mmol)을 순차적으로 첨가한 후, 혼합액을 Dean-Stark 워터 트랩의 환류 하에서 밤새도록 가열하였다. 이후 상기 혼합액을 냉각시켰고 여과시켰다. 이후 침전물은 에테르 또는 헥산으로 세척한 후 건조시켜 상기 화학식으로 표시되는 유도체 1을 수득하였다. 상기 수득한 유도체의 수율은 82%이고, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.213(s, 1H), 10.374(s, 1H), 7.517(d, J=7.8 Hz, 2H), 6.884(d, J=7.8Hz, 2H), 6.315(s, 1H), 3.935 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.655 (t, J = 12.6Hz, 2H), 1.577-1.922 (m, 4H), 1.028-1.269 (m, 5H), 0.787-0.862 (s, 2H)이었다.

<실시예 2>

본 발명에 따른 유도체 2의 제조

하기 화학식으로 나타내는 유도체 2를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<유도체 2의 화학식>



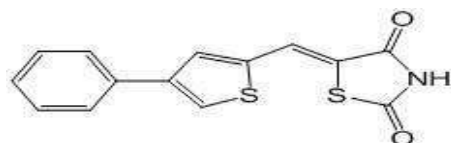
상기 실시예 1의 유도체 화합물의 제조과정에서 하이단토 대신 석신이미드(succinimide)를 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 상기 화학식으로 표시되는 유도체 2를 수득하였다. 이때 수득한 유도체 2의 수율은 82%이고, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)은 δ 8.306 (s, 1H), 7.296 (s, 1H), 7.055 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 6.838 (d, J = 11.7Hz, 2H), 3.992 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.854 (s, 2H), 1.627 (t, J = 13.2Hz, 2H), 1.523-1.772 (m, 6H), 1.430-1.513 (m, 1H), 1.134-1.271 (m, 2H), 0.904-1.012 (m, 2H)이었다.

<실시예 3>

본 발명에 따른 유도체 3의 제조

하기 화학식으로 나타내는 유도체 3을 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<유도체 3의 화학식>



4-페닐치오펜-2-카르복스알데히드(1g, 4.3mmol) 및 2,4-티아졸리딘디온(504mg, 4.3mmol)을 20ml의 톨루엔 용액으로 용해시켰고, 여기에 피페리딘(0.21ml, 2.15mmol) 및 아세트산(0.14ml, 2.15mmol)을 순차적으로 첨가한 후, 혼합액을 Dean-Stark 워터 트랩의 환류하에서 밤새도록 가열하였다. 이후 상기 혼합액을 냉각시켰고

여과시켰다. 이후 침전물은 에테르 또는 헥산으로 세척한 후 건조시켜 상기 화학식으로 표시되는 유도체 3을 수득하였다. 상기 방법으로 합성한 유도체 3의 수율은 90%이었고, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)은 δ 12.606 (s, 1H), 8.312 (s, 1H), 8.086 (d, J = 9.6Hz, 2H), 7.738 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47(t, J = 15Hz, 2H), 7.313-7.362 (m, 1H)이었다.

[0090]

[0091]

<실시예 4>

[0092]

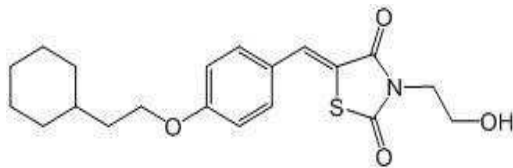
본 발명에 따른 유도체 4의 제조

[0093]

하기 화학식으로 나타내는 유도체 4를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[0094]

<유도체 4의 화학식>



[0095]

[0096]

5-(4-(2-사이클로헥실에톡시)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온(1g, 3.02mmol)을 무수 THF 20 ml 에 녹인 다음 0℃에서 질소가스를 통과시키면서 NaH (132.75mg, 5.53mmol)을 서서히 가하였다. 계속하여 30분 동안 교반한 다음 여기에 2-아이오도 에탄올 (1.57g, 9.1mmol)을 무수 THF 10ml에 녹인 용액을 10분에 걸쳐 적가한 후 약 3시간동안 교반하였다. 반응의 진행정도를 TLC로 확인하여 반응이 더 이상 진행되지 않으면 반응물을 Na_2CO_3 포화용액으로 처리한 다음 에칠 아세테이트로 추출하였다. 유기용매층을 증류수로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 수분을제거시켜 감압농축시킨 다음 실리카 겔을 통한 크로마토그래피를 통해 정제하였으며, 이때 헥산 대 에틸 아세테이트가 10:1이 되는 조건에서 용출시켜 상기 화학식으로 표시되는 유도체 4를 수득하였다. 상기 방법으로 합성한 유도체 4의 수율은 76%이었고, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.878 (s, 1H), 7.485 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 7.007 (d, J = 14.4Hz, 2H), 4.078 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 4.001 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.891 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.049 (m, 1H), 1.670-1.782 (m, 7H), 1.471-1.529 (m, 1H), 1.178-1.284 (m, 3H), 0.956-1.034 (m, 2H).

[0097]

<실험예 1>

[0098]

본 발명에 따른 유도체 화합물들의 15-PGDH에 대한 억제 활성 분석

[0099]

[0100]

<1-1> 15-PGDH의 발현 및 정제

[0101]

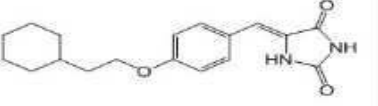
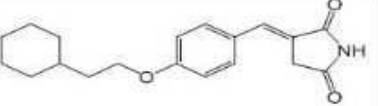
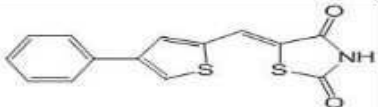
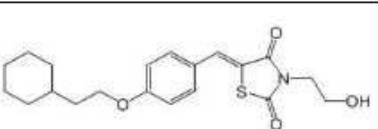
상기 실시예 1 내지 4에서 합성된 유도체들의 15-PGDH 억제능을 확인하기 위하여 먼저 하기와 같은 방법으로 15-PGDH를 정제하였다. pGEX-2T 발현 벡터의 bamHI 및 E. coRI 제한효소 사이트를 포함하는 15-PGDH cDNA 플라스미드를 대장균 BL-21 Lys S에 당업계에서 사용되는 일반적인 방법을 사용하여 형질전환하였다. 이후 상기 형질전환된 세포를 50ug/ml 암피실린을 함유한 LB 배지에서(500ml) 37℃의 온도 및 220rpm의 속도로 교반하면서 OD 600이 0.6이 될 때까지 배양하였다. 이후 이소프로필 베타-D-티오갈락토시드(1mM)를 첨가하였고 세포를 다시 25℃에서 12시간 동안 배양하였다. 그런 뒤, 세포들을 4℃에서 4000g의 속도로 30분간 원심분리하여 펠렛을 모았다. 상기 세포 펠렛을 20ml의 세포 용해 버퍼[1xPBS 버퍼(pH 7.4):1mM EDTA 및 0.1mM DTT함유]로 용해한 뒤, 4℃에서 14x10s 초음파처리 하였다. 분해된 세포들은 4℃에서 20분 동안 4000g의 속도로 원심분리 하였다. 이후 상층액을 세포 용해 버퍼[1xPBS 버퍼(pH 7.4), 1mM EDTA 및 0.1mM DTT함유]로 4℃에서 평형화시킨 글루타치온-세파로즈 4B 컬럼에 천천히 로딩하였다. 용해 버퍼를 이용하여 OD 280이 0.005 이하가 될 때까지 세척하였다. 그런 뒤, 상온에서 5분 동안 용출 버퍼[50mM Tris-HCl(pH 8.0), 10mM 환원된 글루타치온, 1mM EDTA 및 0.1mM DTT함유]를 이용하여 글루타치온-세파로즈 4B 컬럼으로부터 15-PGDH를 용출시켰다. 정제된 상기 효소의 농도 측정 및 정제도는 SDS-PAGE를 통해 확인하였다.

<1-2> 15-PGDH 억제제의 활성 측정

본 발명에 따른 유도체 화합물들이 15-PGDH를 억제하는 효과가 있는지를 확인하기 위하여, 상기 실험예 <1-1>에서 정제한 15-PGDH를 상기 실시예 1 내지 4에서 합성된 본 발명의 유도체 화합물들이 억제할 수 있는지를 340nm에서 형성된 NADH의 농도를 형광 스펙트라포토미터로 측정함으로써 수행하였다. 즉, 세포에 대하여 50mM Tris-HCl(pH 7.5), 0.1 mM DTT, 0.25 mM(NAD⁺), 10ug의 정제된 15-PGDH 효소, 21uM PGE2 및 다양한 농도(0.0001uM 내지 64uM)의 본 발명의 유도체 화합물을 포함한 총 부피가 2ml인 용액을 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물의 흡광도를 340nm에서 기록하였고, 15-PGDH의 억제제인 본 발명의 유도체 화합물들의 활성은 340nm에서 준비된 다양한 농도에 따른 NADH 흡광도의 평균값을 표준 곡선으로부터 측정하였다. 본 발명에 따른 유도체 화합물들의 15-PGDH의 억제 활성 결과는 하기 표 1에 기재된 바와 같으며, 하기 표 1에서 IC₅₀은 본 발명에 따른 유도체 화합물이 15-PGDH 활성의 50%를 저해하는 농도를 나타낸 것이다.

표 1

본 발명에 따른 유도체들의 15-PGDH 억제활성 측정 결과

유도체 화합물 번호	화학식	IC ₅₀ (uM)	분자량
1		0.8651	314.39
2		3.7886	313.40
3		0.1827	287.36
4		0.5260	375.49

그 결과, 상기 표 1에 기재된 바와 같이 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온 유도체들은 모두 15-PGDH를 억제하는 활성이 있는 것을 확인할 수 있었다.

이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.