



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0105102
(43) 공개일자 2021년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4192 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4192 (2013.01)

A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2020-0019628

(22) 출원일자 2020년02월18일

심사청구일자 2020년12월24일

(71) 출원인

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(72) 발명자

조유숙

경기도 성남시 분당구 황새울로200번길 9-7, 230 8호(수내동)

최준표

경기도 성남시 분당구 불곡남로3번길 6 202호 (정자동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이명진

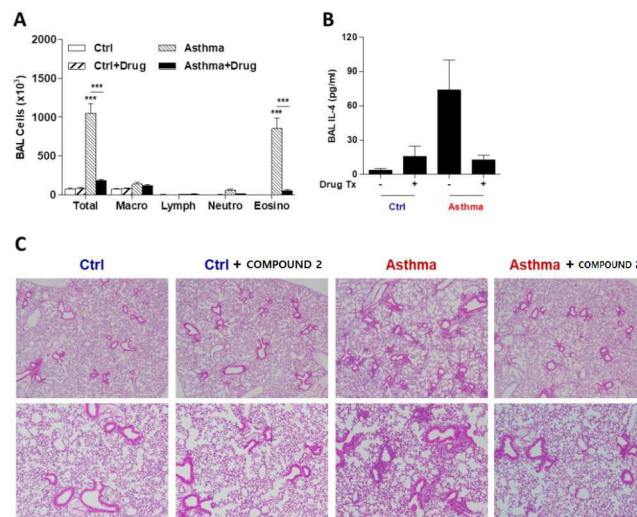
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 천식 또는 기관지염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 천식 마우스 모델에 대하여 폐포세척액 내 염증세포 수 및 염증성 사이토카인을 유의하게 감소시키며, 림프구 감소증 부작용을 유의하게 개선하였는 바, 부작용 없이 천식 또는 기관지염의 개선, 예방 또는 치료제로서 폭넓게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 11/06 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/314 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

심현재

서울특별시 강동구 암사길 83-19, 301호(암사동)

고은희

서울특별시 송파구 올림픽로 435, 229동 2203호(신천동, 파크리오)

이기업

경기도 양평군 양서면 증동길 313-8

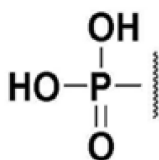
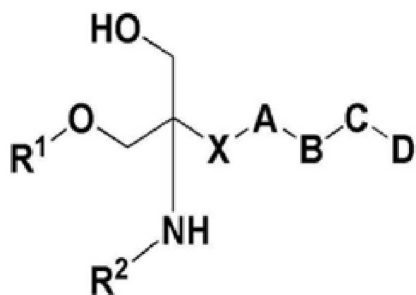
명세서

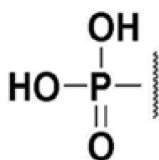
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, R₁은 수소 또는  이고;

R₂는 수소, 비치환 또는 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이되, 여기서, 상기 치환된 알킬카보닐은 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되고;

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₁₋₁₁의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

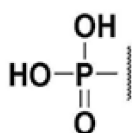
C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

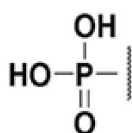
D는 -H, 또는 C₁₋₁₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, C₁₋₅의 알킬렌, C₂₋₅의 알케닐렌 또는 C₂₋₅의 알키닐렌이다.)

청구항 2

제1항에 있어서,



R₁은 수소 또는  이고;

R₂는 수소, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이고,

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₁₋₉의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

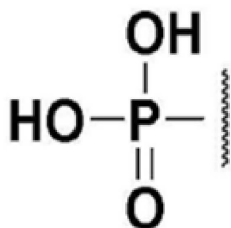
C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

D는 -H, 또는 C₃₋₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, C₁₋₃의 알킬렌, C₂₋₃의 알케닐렌 또는 C₂₋₃의 알키닐렌인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,



R₁은 수소 또는 이고;

R₂는 수소 또는 아세틸이고,

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₂₋₈의 알킬렌이고;

C는 단일결합 또는 페닐렌이고;

D는 -H, 또는 C₆₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, -CH₂CH₂-, -CH=CH- 또는 -C≡C-인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:

- (1) 2-아미노-2-(2-(3-데실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (2) 2-아미노-2-(2-(1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (3) 2-아미노-2-((3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에티닐)프로판-1,3-다이올;
- (4) 2-아미노-2-(2-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (5) 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-4-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (6) 2-아미노-2-((3-데실아이소옥사졸-5-일)에티닐)프로판-1,3-다이올;
- (7) 2-아미노-4-(3-데실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (8) 2-아미노-2-(2-(3-(4-헥실펜에틸)아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (9) 2-아미노-2-((3-도데실아이소옥사졸-5-일)에티닐)프로판-1,3-다이올;
- (10) 2-아미노-2-(2-(3-도데실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;

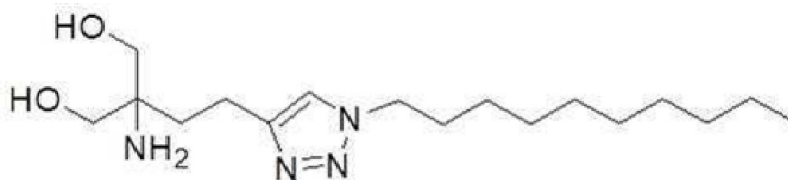
- (11) 2-아미노-4-(3-도데실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (12) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (13) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (14) 2-아미노-2-((1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (15) 2-아미노-2-(2-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (16) 2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (17) 2-아미노-2-(3-도데실아이소옥사졸-5-일) 프로판-1,3-다이올;
- (18) (E)-2-아미노-2-(2-(3-데실아이소옥사졸-5-일)바이닐)프로판-1,3-다이올;
- (19) (E)-2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (20) 2-아미노-2-(2-(3-(8-페닐옥틸)-아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (21) 2-아미노-2-(2-(1-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸부틸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (22) N-(2-(1-도데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- (23) N-(2-(3-도데실이소옥사졸-5-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- (24) N-(4-(1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드;
- (25) N-(4-(3-데실이소옥사졸-5-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드; 및
- (26) N-(4-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[화학식 2]



청구항 6

제1항에 있어서,

상기 기관지염은 급성기관지염, 만성기관지염, 알레르기성 기관지염, 감염성 기관지염, 외상성 기관지염, 카타르스성 기관지염, 화농성 기관지염, 폐색성 기관지염, 궤양성 기관지염 및 침윤성 기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기관지염인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 천식은 기관지성 천식, 아토피형 천식, 비아토피형 천식, 운동유발 천식, 아스피린 천식, 심인성 천식 및 폐포성 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

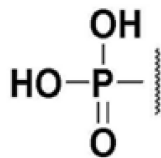
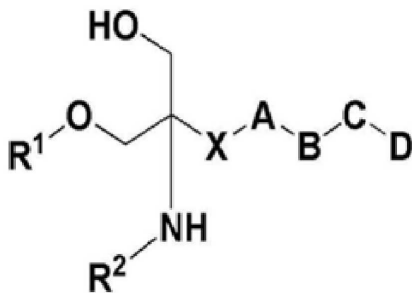
제1항에 있어서,

상기 화합물은 기관지 또는 폐의 염증세포 수를 감소시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 천식 또는 기관지염 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, R₁은 수소 또는 이고;

R₂는 수소, 비치환 또는 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이되, 여기서, 상기 치환된 알킬카보닐은 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되고;

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₁₋₁₁의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

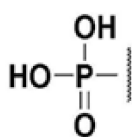
C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

D는 -H, 또는 C₁₋₁₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, C₁₋₅의 알킬렌, C₂₋₅의 알케닐렌 또는 C₂₋₅의 알키닐렌이다.)

청구항 10

제9항에 있어서,



R₁은 수소 또는 이고;

R₂는 수소, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이고,

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₁₋₉의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

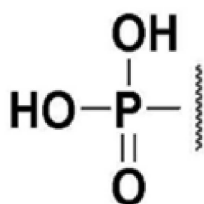
C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

D는 -H, 또는 C₃₋₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, C₁₋₃의 알킬렌, C₂₋₃의 알케닐렌 또는 C₂₋₃의 알키닐렌인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,



R₁은 수소 또는 이고;

R₂는 수소 또는 아세틸이고,

A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

B는 C₂₋₈의 알킬렌이고;

C는 단일결합 또는 페닐렌이고;

D는 -H, 또는 C₆₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

X는 단일결합, -CH₂CH₂-, -CH=CH- 또는 -C≡C-인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물:

- (1) 2-아미노-2-(2-(3-테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (2) 2-아미노-2-(2-(1-테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (3) 2-아미노-2-((3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (4) 2-아미노-2-(2-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (5) 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-4-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (6) 2-아미노-2-((3-테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (7) 2-아미노-4-(3-테실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (8) 2-아미노-2-(2-(3-(4-헥실펜에틸)아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (9) 2-아미노-2-((3-도테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;

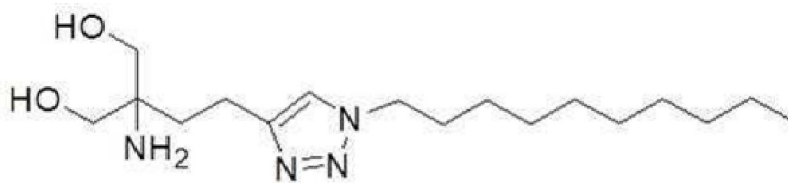
- (10) 2-아미노-2-(2-(3-도데실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (11) 2-아미노-4-(3-도데실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- (12) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (13) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (14) 2-아미노-2-((1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (15) 2-아미노-2-(2-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (16) 2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (17) 2-아미노-2-(3-도데실아이소옥사졸-5-일) 프로판-1,3-다이올;
- (18) (E)-2-아미노-2-(2-(3-데실아이소옥사졸-5-일)바이닐)프로판-1,3-다이올;
- (19) (E)-2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (20) 2-아미노-2-(2-(3-(8-페닐옥틸)-아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- (21) 2-아미노-2-(2-(1-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸부틸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- (22) N-(2-(1-도데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- (23) N-(2-(3-도데실이소옥사졸-5-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- (24) N-(4-(1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드;
- (25) N-(4-(3-데실이소옥사졸-5-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드; 및
- (26) N-(4-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

[화학식 2]



청구항 14

제9항에 있어서,

상기 기관지염은 급성기관지염, 만성기관지염, 알레르기성 기관지염, 감염성 기관지염, 외상성 기관지염, 카타르성 기관지염, 화농성 기관지염, 폐색성 기관지염, 궤양성 기관지염 및 침윤성 기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기관지염인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서,

상기 천식은 기관지성 천식, 아토피형 천식, 비아토피형 천식, 운동유발 천식, 아스피린 천식, 심인성 천식 및

폐포성 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 16

제9항에 있어서,

상기 화합물은 기관지 또는 폐의 염증세포 수를 감소시키는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 기관지염은 바이러스, 세균, 흡연, 대기오염, 먼지 등의 자극으로 인해 기관지 점막이 손상을 받아, 염증 및 점액이 다량 발생하여 가래 및 기침 등의 증상을 유발하는 질환이다.

[0004] 천식은 기도 혹은 폐에 발병하는 만성 염증성 질환으로 복잡한 면역반응에 의해 일어난다. 여러 가지 자극에 의해 기도의 광범위한 협착이 발생하여 쉼쉼거리는 천명이나, 호흡곤란, 기침 등의 임상 증세들을 나타내며 자연히 혹은 치료에 의해 호전될 수 있다. 대부분의 천식은 현대사회에 흔히 일어나는 알레르기 질환으로 만성 기도염증 외에도 알레르겐에 특이적인 면역글로불린 (Immunoglobulin E, IgE) 항체를 형성하거나, 기도점액의 과다분비 및 기도과민성으로 인한 기도폐쇄 증상이 나타난다.

[0005] 천식은 그 원인에 따라 알레르기성 천식과 비알레르기성 천식으로 나누어질 수 있다. 알레르기성 천식의 경우 원인 항원에 노출되었을 때 증상이 나타나는 천식을 말한다. 원인 항원에 대한 피부시험이나 기관지 유발시험이 양성반응을 보이며 발병 연령이 젊은 것이 보통이다. 집 먼지, 진드기가 가장 많은 원인 항원이며, 그밖에 꽃가루, 동물의 상피, 곰팡이 등이 원인 항원으로 작용한다. 비알레르기성 천식의 경우에는 상기도 감염, 운동, 정서불안, 한랭 기후 및 습도의 변화 등이 천식을 유발하거나 악화시키는 경우인데, 성인형 천식에서 흔히 볼 수 있다. 그 외에도 약물에 의해 유발되는 천식, 운동 유발성 천식 및 직업성 천식 등이 있다.

[0006] 지금까지 다양한 천식 치료제가 사용되고 있으나 상당수의 치료제들은 많은 부작용으로 사용시 주의를 요하고 있다. 현재 흡입형 코르티코스테로이드 제제가 가장 많이 사용되는 치료제이며 뛰어난 효과를 나타내지만 장기적으로 사용할 경우 용량과 사용시간에 비례하여 부신 억제, 골밀도 감소, 성장 장애, 눈과 피부의 합병증 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 또한, 성장기에 천식이 조절되지 않으면 폐는 물론 신체 전반의 성장이 저해될 수 있으므로 꾸준한 치료로 정상적인 폐기능을 유지하는 것이 성장에 필수적이다. 하지만 지속적인 치료에 안전한 약물을 이용, 기도의 염증을 잘 관리하는 것이 무엇보다 중요하다는 것이 밝혀짐으로서 치료제 선택에 있어 천식완화 효과와 더불어 부작용에 대한 신중한 고려가 필요하다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 상기 호흡기 관련 질환의 치료제를 개발하기 위해 예의 노력하던 중, 본 발명에 따른 화합물이 천식 또는 기관지염의 예방 또는 치료 효과가 있다는 점을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2013-0079281호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이에 본 발명자들은 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화학식 2의 화합물이 천식 동물모델에 대하여 유의미한 치료효과를 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 천식 또는 기관지염 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

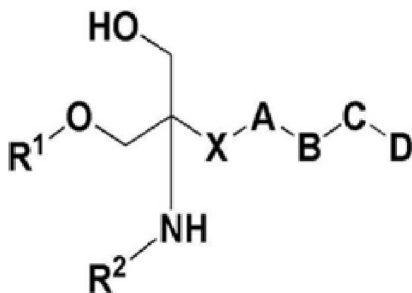
[0014] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

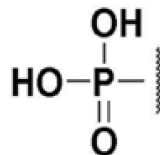
[0016] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 천식 또는 기관지염 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다:

[0018] [화학식 1]



[0019]



[0020] 상기 화학식 1에서, R₁은 수소 또는 이고;

[0021] R₂는 수소, 비치환 또는 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이되, 여기서, 상기 치환된 알킬카보닐은 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되고;

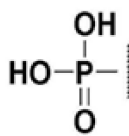
[0022] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

[0023] B는 C₁₋₁₁의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

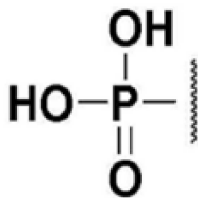
[0024] C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

[0025] D는 -H, 또는 C₁₋₁₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0026] X는 단일결합, C₁₋₅의 알킬렌, C₂₋₅의 알케닐렌 또는 C₂₋₅의 알키닐렌이다.



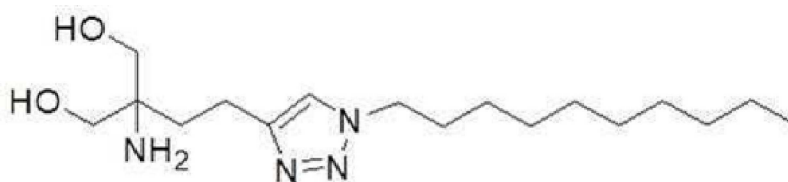
- [0027] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 R_1 은 수소 또는 이고;
- [0028] R_2 는 수소, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이고,
- [0029] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;
- [0030] B는 C_{1-9} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;
- [0031] C는 단일결합 또는 C_{6-10} 의 아릴렌이고;
- [0032] D는 -H, 또는 C_{3-12} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및
- [0033] X는 단일결합, C_{1-3} 의 알킬렌, C_{2-3} 의 알케닐렌 또는 C_{2-3} 의 알키닐렌일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.



- [0034] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 R_1 은 수소 또는 이고;
- [0035] R_2 는 수소 또는 아세틸이고,
- [0036] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;
- [0037] B는 C_{2-8} 의 알킬렌이고;
- [0038] C는 단일결합 또는 페닐렌이고;
- [0039] D는 -H, 또는 C_{6-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및
- [0040] X는 단일결합, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다 :
- [0042] (1) 2-아미노-2-(2-(3-테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0043] (2) 2-아미노-2-(2-(1-테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0044] (3) 2-아미노-2-((3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0045] (4) 2-아미노-2-(2-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0046] (5) 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-4-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0047] (6) 2-아미노-2-((3-테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0048] (7) 2-아미노-4-(3-테실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0049] (8) 2-아미노-2-(2-(3-(4-헥실펜에틸)아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0050] (9) 2-아미노-2-((3-도테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0051] (10) 2-아미노-2-(2-(3-도테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;

- [0052] (11) 2-아미노-4-(3-도데실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0053] (12) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0054] (13) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0055] (14) 2-아미노-2-((1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0056] (15) 2-아미노-2-(2-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0057] (16) 2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0058] (17) 2-아미노-2-(3-도데실아이소옥사졸-5-일) 프로판-1,3-다이올;
- [0059] (18) (E)-2-아미노-2-(2-(3-데실아이소옥사졸-5-일)바이닐)프로판-1,3-다이올;
- [0060] (19) (E)-2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0061] (20) 2-아미노-2-(2-(3-(8-페닐옥틸)-아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0062] (21) 2-아미노-2-(2-(1-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸부틸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0063] (22) N-(2-(1-도데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- [0064] (23) N-(2-(3-도데실이소옥사졸-5-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- [0065] (24) N-(4-(1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드;
- [0066] (25) N-(4-(3-데실이소옥사졸-5-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드; 및
- [0067] (26) N-(4-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드.
- [0068] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0069] [화학식 2]



- [0070]
- [0071] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 기관지염은 급성기관지염, 만성기관지염, 알레르기성 기관지염, 감염성 기관지염, 외상성 기관지염, 카타르스 기관지염, 화농성 기관지염, 폐색성 기관지염, 궤양성 기관지염 및 침윤성 기관지염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 천식은 기관지성 천식, 아토피형 천식, 비아토피형 천식, 운동유발 천식, 아스피린 천식, 심인성 천식 및 폐포성 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 기관지 또는 폐의 염증세포 수를 감소시키는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 림프구 감소증을 개선하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 천식 또는 기관지염의 치료방법을 제공한다.
- [0076] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료 용도를 제공한다.
- [0077] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 천식 또는 기관지염에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용

도를 제공한다.

발명의 효과

[0079] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 천식 마우스 모델에 대하여 폐포세척액 내 염증세포 수 및 염증성 사이토카인을 유의하게 감소시키며, 림프구 감소증 부작용을 유의하게 개선하였는 바, 부작용 없이 천식 또는 기관지염의 개선, 예방 또는 치료제로서 폭넓게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0081] 도 1은 OVA/Alum으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하고, 화학식 2의 화합물(compound 2)의 예방 효능을 분석하기 위해 화학식 2의 화합물을 함유한 사료와 일반 사료(대조군)를 사용하여 마우스를 사육하는 프로토콜을 나타낸 것이다.

도 2는 천식 마우스 모델에 대한 조직병리검사 결과로, A는 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내 염증세포 수(대식세포, Macro; 림프구, Lymph; 호중구, Neutro; 호산구, Eosino), B는 BALF 내 IL-4 수준, C는 폐 병리조직 검사를 통한 염증세포의 침윤을 나타낸 것이다.

도 3은 OVA/Alum으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하고, 화학식 2의 화합물(compound 2)의 항염증 치료 효능을 분석하기 위해 실시한 화학식 2의 화합물의 비강 투여 프로토콜을 나타낸 것이다.

도 4는 비강 투여 결과를 나타낸 것으로, A는 BALF 내 염증세포 수(대식세포, Macro; 림프구, Lymph; 호중구, Neutro; 호산구, Eosino), B는 BALF 내 IL-4 및 IL-17 수준을 나타낸 것이다.

도 5는 OVA/Alum으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하고, 화학식 2의 화합물(compound 2)의 투여횟수에 따른 항염증 치료효능을 분석하기 위해 실시한 단회 또는 3회 비강 투여한 프로토콜을 나타낸 것이다.

도 6은 투여횟수에 따른 결과를 나타낸 것으로, A는 BALF 내 염증세포 수(대식세포, Macro; 림프구, Lymph; 호중구, Neutro; 호산구, Eosino), B는 BALF 내 IL-4 수준, C는 폐세포 및 림프구에서의 IL-4, IL-17, IFN- γ 수준을 나타낸 것이다.

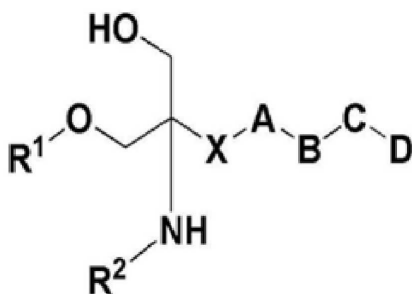
도 7은 OVA/Alum으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하고, 화학식 2의 화합물(compound 2)과 기존 치료 약제의 효능 및 부작용 검증하기 위해 화학식 2의 화합물 및 FTY720(S1PR억제제), 텍사메타손(dexamethasone)을 각각 비강 투여한 후 S1PR 작용물질의 주요 부작용으로 알려진 림프구 감소증(lymphopenia) 발생 여부를 확인하는 프로토콜을 나타낸 것이다.

도 8은 화학식 2의 화합물(S, compound 2), FTY720(F), 텍사메타손(D) 투여(5 mpk, 1mpk)에 따른 폐염증 세포 및 림프구의 수를 나타낸 결과이다.

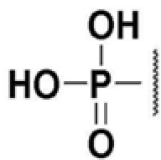
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 천식 또는 기관지염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0083] [화학식 1]



[0084]



[0085] (상기 화학식 1에서, R₁은 수소 또는 이고;

[0086] R₂는 수소, 비치환 또는 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이되, 여기서, 상기 치환된 알킬카보닐은 히드록시, 할로젠, 시아노, 니트로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환되고;

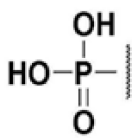
[0087] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

[0088] B는 C₁₋₁₁의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

[0089] C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

[0090] D는 -H, 또는 C₁₋₁₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0091] X는 단일결합, C₁₋₅의 알킬렌, C₂₋₅의 알케닐렌 또는 C₂₋₅의 알키닐렌이다.)



[0092] 또한, 상기 화학식 1에서 R₁은 수소 또는 이고;

[0093] R₂는 수소, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄의 알킬카보닐이고,

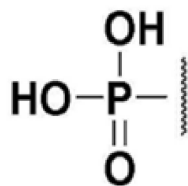
[0094] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

[0095] B는 C₁₋₉의 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

[0096] C는 단일결합 또는 C₆₋₁₀의 아릴렌이고;

[0097] D는 -H, 또는 C₃₋₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0098] X는 단일결합, C₁₋₃의 알킬렌, C₂₋₃의 알케닐렌 또는 C₂₋₃의 알키닐렌일 수 있다.



[0099] 또한, 상기 화학식 1에서 R₁은 수소 또는 이고;

[0100] R₂는 수소 또는 아세틸이고,

[0101] A는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5각환의 헤테로 아릴렌이고;

[0102] B는 C₂₋₈의 알킬렌이고;

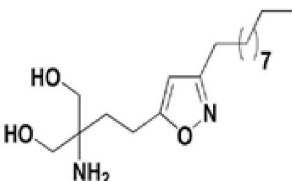
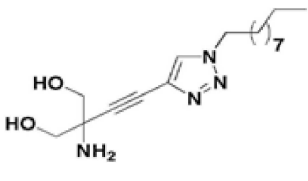
[0103] C는 단일결합 또는 페닐렌이고;

[0104] D는 -H, 또는 C₆₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0105] X는 단일결합, -CH₂CH₂-, -CH=CH- 또는 -C≡C-일 수 있다.

- [0106] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 유효성분의 예로는 하기의 화합물을 들 수 있다:
- [0107] (1) 2-아미노-2-(2-(3-테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0108] (2) 2-아미노-2-(2-(1-테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0109] (3) 2-아미노-2-((3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0110] (4) 2-아미노-2-(2-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0111] (5) 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-4-(3-옥틸아이소옥사졸-5-일)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0112] (6) 2-아미노-2-((3-테실아이소옥사졸-5일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0113] (7) 2-아미노-4-(3-테실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0114] (8) 2-아미노-2-(2-(3-(4-헥실펜에틸)아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0115] (9) 2-아미노-2-((3-도테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0116] (10) 2-아미노-2-(2-(3-도테실아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0117] (11) 2-아미노-4-(3-도테실아이소옥사졸-5-일)-2-(하이드록시메틸)부틸 다이하이드로젠 포스페이트;
- [0118] (12) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0119] (13) 2-아미노-2-(2-(1-옥틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0120] (14) 2-아미노-2-((1-테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0121] (15) 2-아미노-2-(2-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0122] (16) 2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0123] (17) 2-아미노-2-(3-도테실아이소옥사졸-5-일) 프로판-1,3-다이올;
- [0124] (18) (E)-2-아미노-2-(2-(3-테실아이소옥사졸-5-일)바이닐)프로판-1,3-다이올;
- [0125] (19) (E)-2-아미노-2-(1-부틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0126] (20) 2-아미노-2-(2-(3-(8-페닐옥틸)-아이소옥사졸-5-일)에틸)프로판-1,3-다이올;
- [0127] (21) 2-아미노-2-(2-(1-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸부틸-4-일)프로판-1,3-다이올;
- [0128] (22) N-(2-(1-도테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- [0129] (23) N-(2-(3-도테실이소옥사졸-5-일)-1,3-디하이드로옥시프로판-2-일)아세트아미드;
- [0130] (24) N-(4-(1-테실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드;
- [0131] (25) N-(4-(3-테실이소옥사졸-5-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드; 및
- [0132] (26) N-(4-(1-(4-헥실펜에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-히드록시-2-(히드록시메틸)부탄-2-일)아세트아미드.
- [0133] 상기 (1) 내지 (26)의 화학식 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

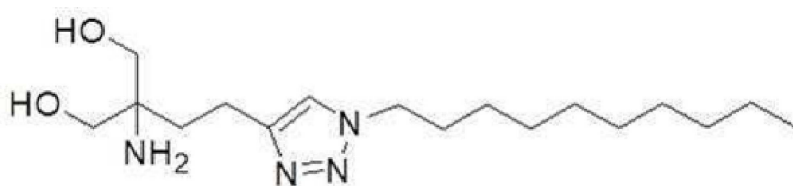
No.	화학구조	No.	화학구조
(1)		(14)	

(2)		(15)	
(3)		(16)	
(4)		(17)	
(5)		(18)	
(6)		(19)	
(7)		(20)	
(8)		(21)	
(9)		(22)	
(10)		(23)	

(11)		(24)	
(12)		(25)	
(13)		(26)	

[0135] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화학식 2로 표시되는 화합물인 2-아미노-2-(2-(1-데실-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)프로판-1,3-다이올일 수 있다.

[0136] [화학식 2]



[0137]

[0139] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 시중에 시판되는 것을 구입하거나 공지된 방법으로 제조될 수 있으며, 본 명세서 내에서 화학식 1로 표시되는 화합물이란 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 라세미체, 에난티오머, 동질이상체, 수화물, 용매화물을 모두 포함하는 의미로 사용된다.

[0140] 본 발명에서 용어, “천식”은 폐 속에 있는 기관지가 아주 예민해진 상태로, 때때로 기관지가 좁아져서 숨이 차고 가랑가랑하는 숨소리가 들리면서 기침을 심하게 하는 증상을 나타내는 질환으로, 기관지의 알레르기 염증 반응 때문에 발생하는 알레르기 질환이다. 천식의 대표적인 증상은 호흡곤란, 기침, 천명(쌉쌉거리는 거친 숨소리) 등이며, 좁아진 기관지를 짧은 시간 내에 완화시키는 증상 완화제(기관지 확장제) 또는 기관지의 알레르기 염증을 억제하여 천식발작을 예방하는 질병 조절제(항염증제, 류코트리엔 조절제) 등이 대표적인 치료제로 사용된다. 본 발명에서 상기 천식은 기관지성 천식, 아토피형 천식, 비아토피형 천식, 운동유발 천식, 아스피린 천식, 심인성 천식 또는 폐포성 천식일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0141] 본 발명에서 용어, “기관지염”은 급성기관지염, 만성기관지염, 알레르기성 기관지염, 감염성 기관지염, 외상성 기관지염, 카타르성 기관지염, 화농성 기관지염, 폐색성 기관지염, 궤양성 기관지염 및 침윤성 기관지염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0142] 본 발명의 일 실시예에서는 천식 마우스 모델에 화학식 2의 화합물 함유 사료를 섭식시킨 결과, 일반 사료 섭취 대조군과 비교하여 폐포세척액 내 염증세포수 및 염증성 사이토카인 IL-4가 유의하게 감소할 뿐만 아니라, 폐 조직 병리검사 결과 염증세포의 침윤이 현저히 감소함을 확인하였다(실시예 1 및 도 2 참조).

[0143] 본 발명의 다른 실시예에서는 천식 마우스 모델에 화학식 2의 화합물을 비강 투여한 결과, 비투여군과 비교하여

폐포세척액 내 염증세포수가 유의하게 감소하며, 염증성 사이토카인 IL-4 및 IL-17이 유의하게 감소함을 확인하였다(실시예 2 및 도 4 참조).

[0144] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 천식 마우스 모델에 화학식 2의 화합물을 단회 또는 3회 비강 투여한 결과, 투여횟수에 따라 비투여군과 비교하여 폐포세척액 내 염증세포수가 유의하게 감소하며, 폐포 내 염증성 사이토카인 IL-4, IL-17 및 IFN- γ 이 유의하게 감소함을 확인하였다(실시예 3 및 도 6 참조).

[0145] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 천식 마우스 모델에 화학식 2의 화합물, FTY720 및 덱사메타손(Dexamethasone)을 각각 투여한 결과, 화학식 2의 화합물은 림프구 감소증이 없어 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있음을 확인하였다(실시예 4 및 도 8 참조).

[0146] 본 발명은 또한, 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함할 수 있다. 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.

[0147] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산, 안식향산, 구연산, 젖산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수산화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인여과시켜 제조할 수 있다.

[0148] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0149] 본 발명의 조성물 내의 상기 화합물의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 0.001 내지 80중량% 또는 0.01 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.

[0150] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0151] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나이드제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 서방캡셀제, 장용캡셀제, 환제, 틸크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 예를 들어 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0152] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0153] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0154] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카복시메칠셀룰로

오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 1928, 2208, 2906, 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젯산칼슘, 프리조겔 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인 나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 텍스트란, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제셀락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 텍스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 봉해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴리에틸렌글리콜 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에틸렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0155] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스테르류(트윈에스테르), 폴리옥시에칠렌모노알킬에테르류, 라놀린에테르류, 라놀린에스테르류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0156] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0157] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0158] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 1828, 2906, 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0159] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9%염화나트륨주사액, 링겔주사액, 텍스트로스주사액, 텍스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이트 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정팅산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모늄), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨(NaHSO_3) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소듐비셀파이트 0.1%, 소듐포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소듐비셀파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엡시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0160] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위템솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스펀, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아덱스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용

될 수 있다.

- [0161] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0162] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0163] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물의 투여량은 유효성분을 기준으로 1일 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 10 mg/kg으로 할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.
- [0164] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0165] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 불점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.
- [0166] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.
- [0167] 본 발명에서 “개체”란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [0168] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0169] 본 발명에서 “예방”이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, “치료”란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, “개선”이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0170] 또한, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 식품 조성물을 제공한다.
- [0171] 본 발명에서 용어, “식품학적으로 허용 가능한 염”이란 식품학적으로 허용되는 유기산, 무기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.
- [0172] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합 양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 화합물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수

있다.

- [0173] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0174] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 텍스트린 및 시클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g 이다.
- [0175] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0176] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0177] 본 발명의 수의학적 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 부형제 및 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 세탄올, 스테아릴알코올, 유동파라핀, 솔비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 메칠파라벤, 프로필파라벤 및 광물유를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향신료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0178] 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 동물에 투여된 후 활성성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있고, 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사용액, 멸균 외용제 등의 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0179] 본 발명에 의한 수의학적 조성물의 투여량은 동물의 연령, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.0001 내지 100 mg/kg의 양을 1일 1회 내지 수회 투여할 수 있으며, 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 연령 등에 따라 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0181] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [0183] **실시예 1. 천식 마우스 동물모델에 대한 화학식 2의 화합물 함유 사료의 효과 확인**
- [0184] 난백알부민/알루미늄(OVA/Alum)으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하였으며, 화학식 2의 화합물 예방 효과를 분석하기 위해 화학식 2의 화합물 10mg/kg을 함유한 사료와 일반 사료(대조군)를 사용하여 마우스를 4주간 사육하였다.
- [0185] 구체적으로, 도 1에 도시된 실험 프로토콜에 따라 0일 및 14일에 난백알부민 20 µg과 Alum 2 mg을 PBS와 섞어 200 µL로 만든 후, 복강내로 투여하여 난알부민에 대한 전신 감작을 유도하였다. 21~23주에 난백알부민 50 µg을 비강으로 감작하여 천식 동물모델을 유도하였다. 하루가 지난 후에 마우스를 해부하여 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내 염증세포(대식세포, 림프구, 호중구, 호산구)의 수를 각각 분석하였다. 폐 조직은 생리식염수로 관류 후 좌폐는 조직병리검사를 위해 10% 포르말린에 고정하였고 나머지는 단백질,

RNA 추출용으로 분리하여 섭씨 -80℃에 보관하였다. 고정된 폐 조직은 하루 동안 고정시킨 후 섭씨 61℃ 이하의 온도로 녹인 파라핀을 이용하여 포매한 후 박절기를 사용하여 4 μm 두께로 박절(microtome cutting)하여 슬라이드를 제작하였고 H&E 염색을 통해 폐조직 내 염증반응을 확인하였다.

[0186] 염증세포 계수는 다음과 같이 수행하였다. 계산판(hemocytometer) 및 트립판블루(trypan blue) 시약을 이용하여 기관지 및 폐포 내로 유입된 세포의 총 수를 계산하였으며, 이후, 10만개의 세포를 슬라이드에 도말하였다. Diff-quick 시약을 이용하여 도말한 세포를 염색한 후, 300~400개의 세포를 표본으로 추출하여 각 세포의 특징에 따라 현미경을 통해 계수하였다. 이를 통하여 각 세포의 분율을 도출하고, 총 세포수를 곱하여 염증세포 수를 계산하였다.

[0187] 그 결과, 도 2의 A에 나타난 바와 같이, BALF 내 호산구는 화학식 2의 화합물 함유 사료를 섭취한 군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

[0188] 또한, 도 2의 B에 나타난 바와같이, BALF 내 염증성 사이토카인 양을 측정하였을 때 화학식 2의 화합물에 의해 Th2 염증반응과 관련된 IL-4가 현저하게 감소함을 확인하였다.

[0189] 또한, 도 2의 C에 나타난 바와 같이, 폐 병리조직 검사에서 염증세포침윤이화학식 2의 화합물에 의해 현저히 감소함을 확인하였다.

[0190] 즉, OVA (ovalbumin)/Alum으로 유도한 천식 마우스 모델에 화학식 2의 화합물을 함유한 사료를 천식 유도 전에 미리 섭취시켰을 때, 일반 사료를 섭취한 대조군에 비해 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)내 염증세포의 수, 염증성 사이토카인인 IL-4가 의미있게 감소하였고 폐조직병리 검사에서 염증세포침윤이 현저히 감소함을 확인하였다.

[0192] 실시예 2. 천식 마우스 동물모델에 대한 화학식 2의 화합물 비강 투여의 효과 확인

[0193] 난백알부민/알루미늄(OVA/Alum)으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하였으며, 화학식 2의 화합물 치료 효능을 분석하기 위해 화학식 2의 화합물을 비강투여(1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg)하였다.

[0194] 구체적으로, 도 3에 도시된 실험 프로토콜에 따라 OVA의 최종 비강 투여 하루 후에 마우스를 해부하여 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내 염증세포의 수를 실시예 1과 동일한 방법으로 분석하였다.

[0195] 그 결과, 도 4의 A에 나타난 바와 같이, 화학식 2의 화합물의 투여 용량에 의존적으로 염증세포의 수가 유의하게 감소함을 확인하였다.

[0196] 또한, 도 4의 B에 나타난 바와 같이, 화학식 2의 화합물에 의해 BALF 내 염증성 사이토카인인 IL-4 및 IL-17이 감소함을 확인하였다.

[0198] 실시예 3. 투여횟수에 따른 화학식 2의 화합물 비강 투여의 효과 확인

[0199] 난백알부민/알루미늄(OVA/Alum)으로 호산구성 천식 마우스 모델을 유도하였으며, 화학식 2의 화합물 투여 횟수에 따른 효과를 확인하기 위하여, 단회 (1mg/Kg, 21일차) 또는 3회 (1mg/Kg) 비강투여를 실시하였다.

[0200] 구체적으로, 도 5에 도시된 실험 프로토콜에 따라 OVA의 최종 비강 투여 하루 후에 마우스를 해부하여 폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 내 염증세포의 수를 실시예 1과 동일한 방법으로 분석하였다.

[0201] 그 결과, 도 6의 A에 나타난 바와 같이, BALF 내 염증세포의 수는 화학식 2의 화합물의 투여 횟수가 증가함에 따라 더욱 감소함을 확인하였다.

[0202] 또한, 도 6의 B에 나타난 바와 같이, BALF 내 사이토카인의 양을 측정하였을 때 화학식 2의 화합물의 투여 횟수와 무관하게 IL-4이 감소함을 확인하였다.

[0203] 또한, 도 6의 C에 나타난 바와 같이, 총 폐세포 (total lung cell) 및 림프절 세포를 분리하여 자극한 후 생성되는 사이토카인의 양을 측정한 결과, 화학식 2의 화합물의 투여횟수에 따라 염증성 사이토카인인 IL-4, IL-17, IFN-γ가 감소함을 확인하였다.

[0205] 실시예 4. 화학식 2의 화합물 투여에 따른 부작용 감소 효과 확인

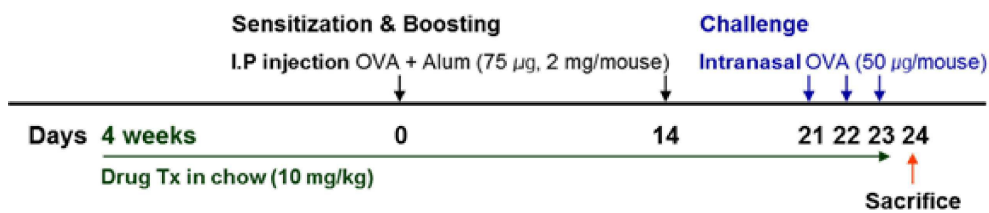
[0206] 난백알부민/알루미늄(OVA/Alum)으로 유도된 호산구성 천식 마우스 모델에서 화학식 2의 화합물과 기존 치료 약제의 효능 및 부작용을 비교하기 위해, 화학식 2의 화합물 및 FTY720 (S1PR억제제), 덱사메타손(dexamethasone)을 각각 5mpk 및 1mpk (mg/kg/day)로 비강 투여한 후, 혈액을 얻었다. 수득한 혈액을 통하여 부작용인 림프구 감소증(lymphopenia)의 발생 여부를 확인하였다 (도 7 참조). 염증세포의 수는 실시예 1과 동일한 방법으로 분석하였다.

[0207] 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, 화학식 2의 화합물, FTY720, 덱사메타손 투여를 통해 천식 모델의 림프구 수가 개선되지만, 정상 모델에서 FTY720는 림프구 감소증이 관찰되는 반면, 화학식 2의 화합물은 림프구 감소증이 없어 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있음을 확인하였다.

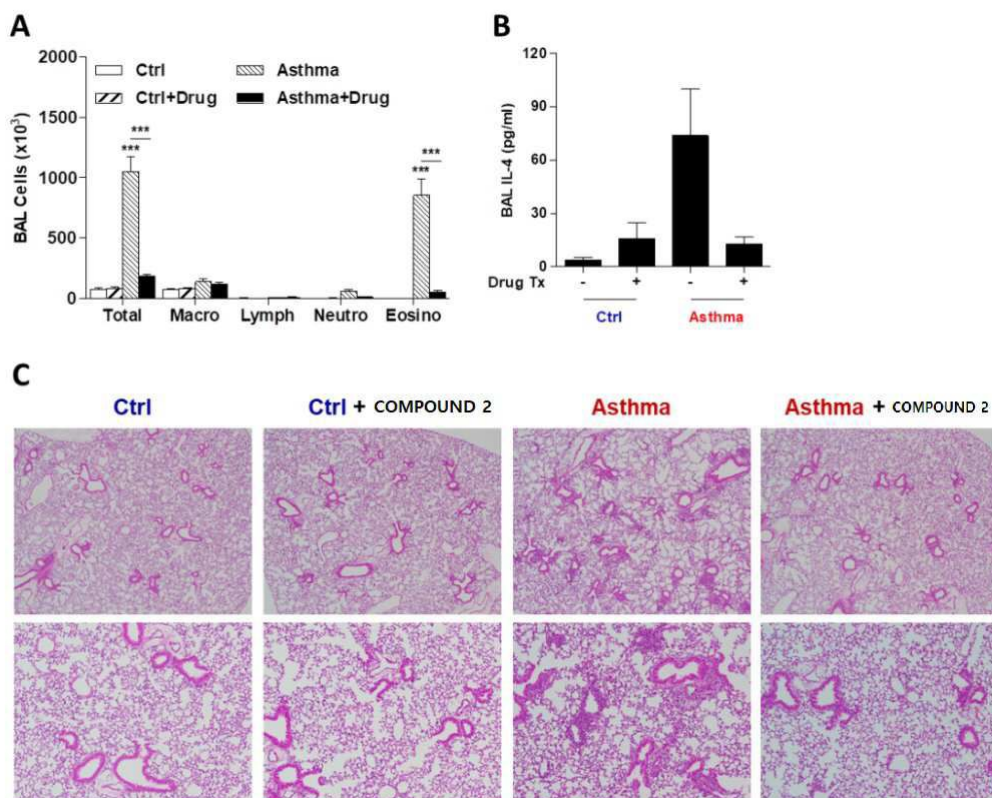
[0209] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

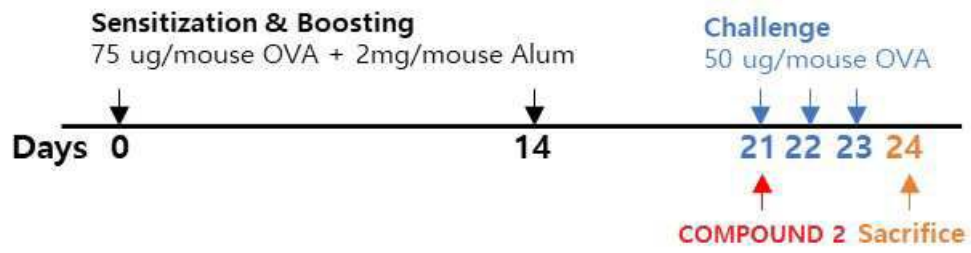
도면1



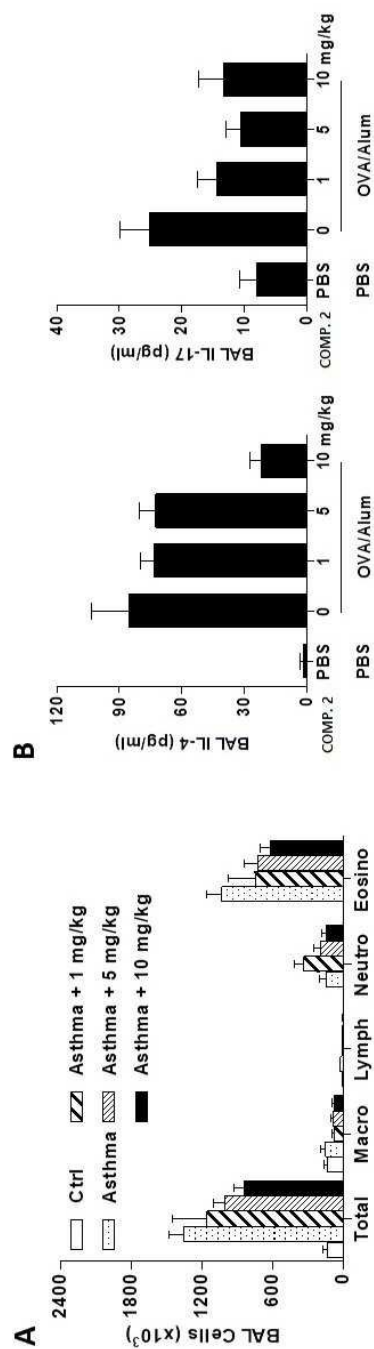
도면2



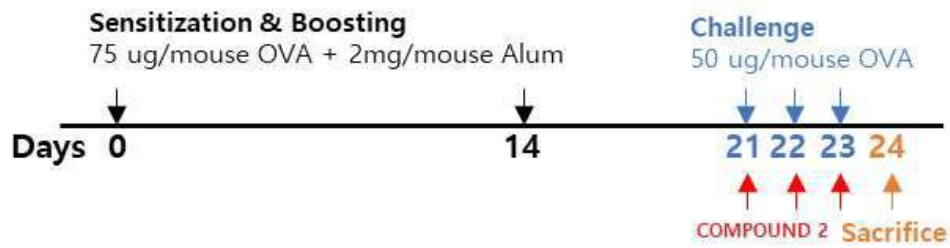
도면3



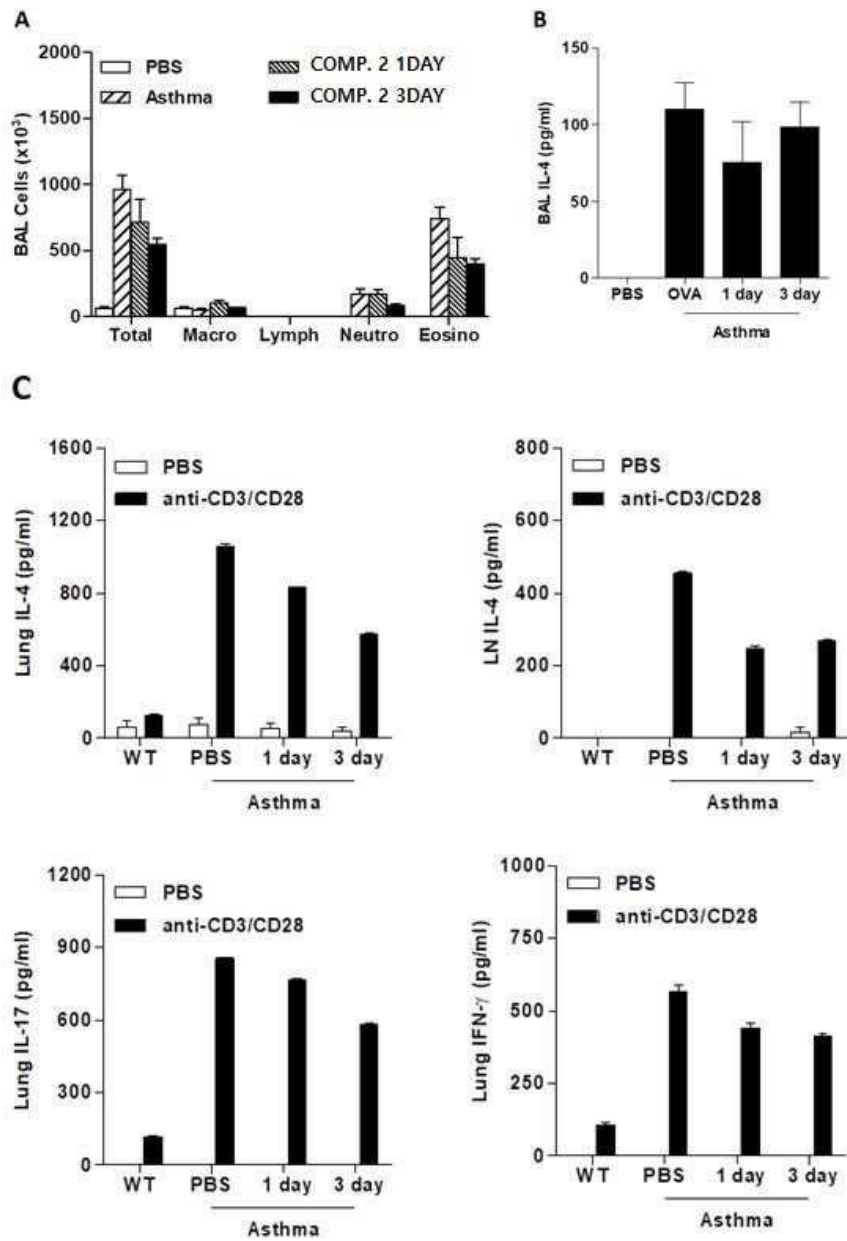
도면4



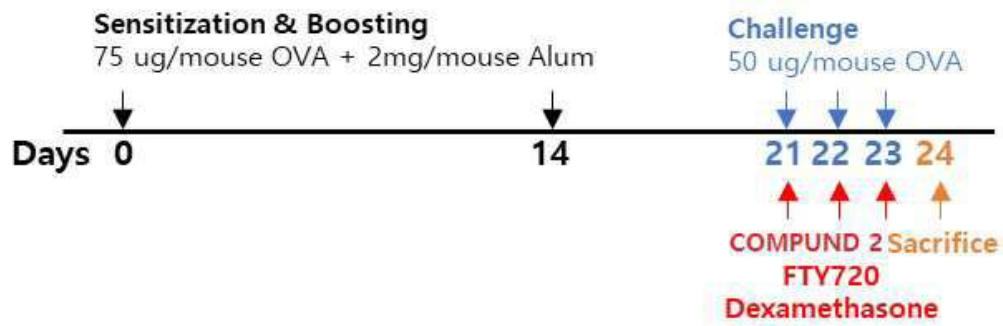
도면5



도면6



도면7



도면8

