

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁶
A61K 31/47

(45) 공고일자 2005년10월06일
(11) 등록번호 10-0518903
(24) 등록일자 2005년09월27일

(21) 출원번호	10-1999-7003433	(65) 공개번호	10-2000-0052657
(22) 출원일자	1999년04월20일	(43) 공개일자	2000년08월25일
번역문 제출일자	1999년04월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/019990	(87) 국제공개번호	WO 1998/17279
국제출원일자	1997년10월24일	국제공개일자	1998년04월30일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/029,301 1996년10월25일 미국(US)
60/045,331 1997년05월01일 미국(US)

(73) 특허권자 미네소타 마이닝 앤드 매뉴팩춰링 캄파니
미합중국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오. 박스 33427 3эм 센터

(72) 발명자 토마이마크에이
미국미네소타주55133-3427세인트폴포스트오피스박스33427

해머 벡 데이비드 엠
미국미네소타주55133-3427세인트폴포스트오피스박스33427

스윙글칼에프
미국미네소타주55133-3427세인트폴포스트오피스박스33427

(74) 대리인 나영환

김성기

심사관 : 이현송

(54) TH2 매개 질병 및 관련 질병의 치료용 면역 반응 조절 화합물

요약

본 발명의 면역 반응 조절 화합물은 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 6,7-용합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민은, 이를 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하여 TH2 면역 반응을 저해하고, IL-4/IL-5 시토킨 유도 및 호산구 증가증을 저해할 뿐만 아니라, TH1 면역 반응을 증강시킴으로써 TH2 매개 질병을 치료하는 용도로 유용하다.

색인어

면역 반응 조절 화합물

명세서**기술분야**

본 발명은 T 헬퍼 2형(TH2) 면역 반응을 저해하여 TH2 매개 질병을 치료하기 위해 면역 조절성 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 6,7-용합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물들의 인터류킨(IL)-4 및 IL-5의 유도를 저해하고 호산구 증가증을 억제할 수 있는 능력에 관한 것이다.

배경기술

다수의 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 6,7-용합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민 화합물들은 강력한 면역 자극 활성, 항바이러스 활성 및 항종양 활성(항암성을 포함)을 나타냈으며, 또한 백신에 대한 보호성 면역계 반응을 증강시키는 백신 애쥬번트로서 유용한 것으로도 나타났다. 이를 화합물은 이하에서는 종종 본 발명의 "IRM"(면역 반응 조절제, immune response modifier) 화합물로 총괄적으로 언급하기도 한다. 그러한 화합물들은 예컨대 미국 특허 제4,689,338호, 제5,389,640호, 제5,268,376호, 제4,929,624호, 제5,266,575호, 제5,352,784호, 제5,494,916호, 제5,482,936호, 제5,346,905호, 제5,395,937호, 제5,238,944호 및 제5,525,612호, WO93/20847호 및 유럽 특허출원 제90.301776.3호에 개시되어 있는데, 여기에는 그 화합물들의 면역 자극 활성, 항바이러스 활성 및 항종양 활성이 상세히 논의되어 있고, 임의의 구체적인 질병들, 예컨대, 기저 세포암, 습진, 본태성 혈소판혈증, B형 간염, 다발성 경화증, 종양성 질병, 건선, 류마티스성 관절염, I형 단순포진, II형 단순포진 및 사마귀 등이 상기 화합물을 사용한 치료에 민감한 것으로 확인되었다. 이를 IRM 화합물 중 하나이고 이미퀴모드로 알려진 것이, 인간의 유두종 바이러스와 관련된 항문 성기 사마귀의 치료용 국소 제제인 알다라(AldaraTM)로 시판되고 있다.

상기 IRM 화합물의 항바이러스 활성 및 항종양 활성의 메카니즘은 다양한 중요한 시토킨(예컨대, 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자 등)의 유도로 인한 면역 반응의 증가가 상당 부분 그 원인이 되는 것으로 생각된다. 상기 화합물들은 특정 단핵구/대식 세포 유래의 시토킨의 급속 방출을 촉진하는 것으로 공지되어 있으며, 또한 상기 IRM 화합물의 항바이러스 활성 및 항종양 활성에 중요한 역할을 하는 항체를 분비하는 B 세포를 자극할 수도 있다. 상기 화합물들에 대한 우세한 면역 자극성 반응중의 한 가지는 인터페론(IFN)- α 생산의 유도인데, 이것은 나타나는 급성의 항바이러스 활성 및 항종양 활성에 매우 중요한 것으로 생각되고 있다. 더욱이, 기타 시토킨, 예컨대, 종양 괴사 인자(TNF), IL-1 및 IL-6의 상승 조절은 또한 잠재적으로 유익한 활성을 가지며, 상기 화합물들의 항바이러스성 및 항종양성에 기여하는 것으로 생각된다.

그러나, 다수의 질병들 중에는 면역계 자체가 실제로 그 질병을 매개하는 데 상당한 역할(즉, 면역계 작용이 실제로 질병을 일으키는 데 참여하거나, 부적절한 유형의 면역 반응이 그 질병을 근절하는 정확한 반응을 방해함)을 하는 것으로 보이는 것이다. 그러한 다수의 질병은 면역계의 체액성 부문(humoral branch)에 의해서 병리학적 반응 또는 부적절한 면역 반응과 연루되어 있으며, 이는 TH2 세포 활성화와 관련이 있다(TH1 세포 매개성 면역과 반대).

면역계의 체액성/TH2 가지는 일반적으로 B 세포에 의한 항체의 생산을 통해 박테리아 및 기생충과 같은 세포외 면역원에 대한 보호 작용을 유도시키는 반면에; 세포성/TH1 가지는 일반적으로 천연 킬러 세포, 세포 독성 T 림프구 및 활성화된 대식 세포의 활성을 통해 바이러스 및 암과 같은 세포내 면역원을 유도시킨다. TH2 세포는 시토킨 IL-3, IL-4, IL-5 및 IL-10을 생산하는 것으로 생각되는데, 이들 시토kin은 IgE 항체의 생산을 자극하는 것으로 생각될 뿐만 아니라, 호산구 증가증을 야기할 수 있는 호산구의 보충, 증식, 분화, 유지 및 생존과도 관련이 있다. 호산구 증가증은 천식, 알레르기 및 아토피성 피부염과 같은 다수의 TH2 매개의 질병의 증표이다.

면역계 반응에 관한 다양한 측면의 상호 작용 및 중요성, 예컨대, TH1 세포 시토킨과 TH2 세포 시토킨 사이의 상호 작용은 WO 97/2688호에 논의되어 있다. WO 97/2688호는 본 발명의 IRM 화합물과 상이한 리바비린(Ribavirin, 등록상표)으로 알려진 특정 항비루성 화합물의 효과를 상세히 설명하고 있지만, 그럼에도 불구하고 약제 화합물이 면역계에 미치는 복잡하고 예기할 수 없는 효과중 일부를 예시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에서는, 면역계에 미치는 면역 자극, 항바이러스성/항종양 효과 외에도, 본 발명의 IRM 화합물, 즉 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조파리딘 아민, 6,7-융합된 시클로알킬이미다조파리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민은 또한 면역 반응의 주요 측면중 임의의 것을 하향 조절하는 데 매우 유용하다는 것을 발견하였다. 구체적으로, 본 발명의 IRM 화합물은 TH2 면역 반응을 저해하는 것으로(TH1 면역 반응을 증강시키는 것 외에도) 확인되었다. 이 사실은 부적합한 TH2 반응이 TH1 반응에 의한 질병의 근절을 방해하거나 질병을 야기하는 TH2 매개 질병의 치료에 매우 중요하다. 따라서, 치료학적 유효량으로 투여하면, 상기 IRM 화합물은 TH2 매개 질병의 치료에 사용할 수 있다.

본 발명의 IRM 화합물의 외관상 관련된 효과는 IL-4, IL-5 및 아마도 기타 시토킨의 유도를 저해하는 것인데, 그 결과 이들 시토킨과 관련된 질병을 치료할 수 있게 된다. 상기 화합물들의 추가의 중요하고 놀라운 효과는 호산구의 억제인데, 이 효과는 호산구 증가증 및 관련 질병을 치료할 수 있게 한다.

TH2 면역 반응, IL-4/IL-5 시토킨 유도 및/또는 호산구 증가증에 의해 상당 부분 야기되고/매개되는 것으로(따라서, 본 발명의 IRM 화합물의 치료학적 유효량을 투여하여 치료되는 것으로) 생각되는 일부 질병의 예로는 천식, 알레르기성 비염, 전신성 홍반성 루푸스, 오멘(Ommen) 증후군(호산구파다 증후군), 특정 기생충 감염(예컨대, 피하 및 전신성 레슈마니아증, 톡소플라스마 감염 및 트리파노소마 감염), 특정 진균 감염(예컨대, 칸디다증 및 히스토플라스마증) 및 특정 세포내 세균성 감염(예컨대, 나병 및 결핵)을 들 수 있다. 이들은 본 발명의 IRM 화합물을 사용하여 효과적으로 치료할 수 있으리라고는 명확하게 예측할 수 없었던 비바이러스성 및 비종양성의 TH2 매개 질병의 예들이다. 또한, 바이러스 또는 암 관련 소지를 가지나 상당한 TH2 매개 병인을 보유한 질병 역시 본 발명의 IRM 화합물로 유익하게 치료할 수 있다는 것도 주목하여야 한다. 본 발명의 IRM 화합물의 특히 바람직한 용도는 천식 및 알레르기성 비염과 같은 호산구 증가증과 관련된 질병의 치료 용도이다.

본 발명의 IRM 화합물은 임의의 적당한 수단을 통해, 예컨대, 비경구적으로, 경피적으로 및 경구적으로 투여할 수 있다. 한 가지 바람직한 전달 경로는 국소용 젤 또는 크림 제제를 통하는 것이다. 천식 및 알레르기성 비염의 치료를 위해서는, 계량 투여용 흡입기로부터 경구 및/또는 비강 흡입을 통해 IRM 화합물을 전달하는 것이 바람직하다.

특히 바람직한 IRM 화합물로는 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올 및 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민(이미퀴모드로 알려져 있음)이 있다.

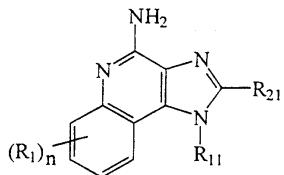
마지막으로, 상기 배경 기술에서 언급한 공개된 특허(미국 특허 제4,689,338호, 제5,389,640호, 제5,268,376호, 제4,929,624호, 제5,266,575호, 제5,352,784호, 제5,494,916호, 제5,482,936호, 제5,346,905호, 제5,395,937호, 제5,238,944호 및 제5,525,612호, WO93/20847호 및 유럽 특허출원 제90.301776.3호)에서 치료 가능한 것으로 확인된 질병들은 일반적으로 바이러스/종양에 기초한 것이거나, 그렇지 않더라도 TH2 매개 질병으로는 생각되지 않는다. 한 가지

예외가 습진인데, 이것은 TH2 매개 질병이지만 인터페론에 의한 치료에 대한 민감성(그 때는 본 발명의 화합물에 의해 유도된 시토킨 주반응으로 이해되었음)으로 인해 확인되었던 것으로 생각되는 질병이다. 그러나, 그 당시에는 본 발명의 IRM 화합물의 임의의 TH2, IL-4/5 또는 호산구 증가증 억제 능력을 습진 치료에 이용할 수 있다는 인식은 없었다.

바람직한 IRM 화합물

상기한 바와 같이, 본 발명의 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조피리딘 아민, 6,7-융합된 시클로알킬이미다조피리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민 IRM 화합물중 다수가 상당한 면역 조절 활성을 나타냈다. 바람직한 면역 반응 조절 화합물로는 하기 화학식 1 내지 5중 어느 하나에 의해 정의되는 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 또는 이들의 약학적 허용염이 있다:

화학식 1



상기 식에서,

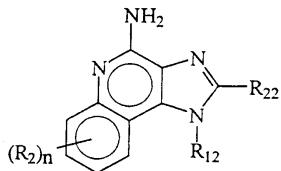
R_{11} 은 탄소수 1개 내지 약 10개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 6개의 히드록시알킬, 아실옥시알킬(아실옥시부가 탄소수 2개 내지 약 4개의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임), 벤질, (페닐)에틸 및 폐닐로 구성되는 군에서 선택되며, 이 때, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 폐닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되며, 이 때, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 폐닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 부분중 2개에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 함유할 것을 조건으로 하고;

R_{21} 은 수소, 탄소수 1개 내지 약 8개의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 폐닐로 구성되는 군에서 선택되며, 이 때, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 폐닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 부분중 2개에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 함유할 것을 조건으로 하며;

각각의 R_1 은 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시, 할로겐 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수인데, 단 n 이 2이면, 상기 R_1 기가 함께 6개 이하의 탄소 원자를 포함할 것을 조건으로 하며;

화학식 2



상기 식에서,

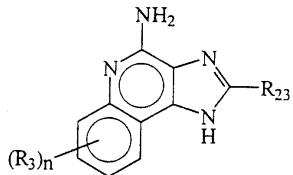
R_{12} 는 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐, 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 치환된 알케닐(여기서, 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 및 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성된 군에서 선택됨) 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬에 의해 치환된 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성되는 군에서 선택되고;

R_{22} 는 수소, 탄소수 1개 내지 약 8개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 구성되는 군에서 선택되며, 이 때, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 2개의 부분에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 포함할 것을 조건으로 하며;

각각의 R_2 는 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 할로겐 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수인데, 단 n 이 2이면, 상기 R_2 기가 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유할 것을 조건으로 하며;

화학식 3



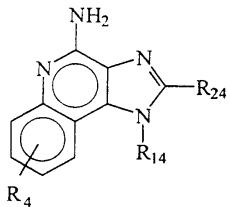
상기 식에서,

R_{23} 은 수소, 탄소수 1개 내지 약 8개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 구성되는 군에서 선택되며, 이 때, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 2개의 부분에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 함유할 것을 조건으로 하며;

각각의 R_3 은 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 할로겐 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수인데, 단 n 이 2이면, 상기 R_3 기가 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유할 것을 조건으로 하며;

화학식 4



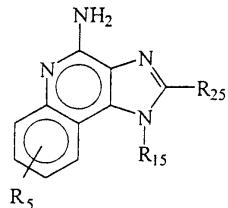
상기 식에서,

R_{14} 는 $-CHR_xR_y$ 이며, 여기서, R_y 는 수소 또는 탄소-탄소 결합인데, 단 R_y 가 수소인 경우에는 R_x 가 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시, 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알콕시, 탄소수 2개 내지 약 10개의 1-알키닐, 테트라하이드로페리닐, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 2-페리딜, 3-페리딜 또는 4-페리딜일 것과, 또한 R_y 가 탄소-탄소 결합인 경우에는 R_y 및 R_x 가 함께 히드록시 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수도 있는 테트라하이드로푸리닐기를 형성할 것을 조건으로 하고;

R_{24} 는 수소, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 폐닐 및 치환된 폐닐로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서, 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 것이며;

R_4 는 수소, 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 할로겐 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

화학식 5



상기 식에서,

R_{15} 는 수소; 탄소수 1개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 치환된 알킬(여기서, 치환체는 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬에 의해 치환된 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성된 군에서 선택됨); 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐 및 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 치환된 알케닐(여기서, 치환체는 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬에 의해 치환된 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성된 군에서 선택됨); 탄소수 1개 내지 약 6개의 히드록시알킬; 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임); 아실옥시알킬(여기서, 아실옥시부는 탄소수 2개 내지 약 4개의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임); 벤질; (폐닐)에틸; 및 폐닐로 구성되는 군에서 선택되며; 이 때, 상기 벤질, (폐닐)에틸 또는 폐닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 부분중 2개에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 포함할 것을 조건으로 하고;

R_{25} 는 하기 화학식으로 표시되며;



[상기 식에서,

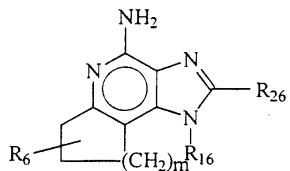
R_S 및 R_T 는 수소, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 폐닐 및 치환된 폐닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는데, 여기서, 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

X는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 할로알킬, 알킬아미도(여기서, 알킬기는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 아미노, 치환된 아미노(여기서, 치환체는 알킬 또는 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알킬임), 아지도, 클로로, 히드록시, 1-모폴리노, 1-피롤리디노, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬티오로 구성된 군에서 선택됨];

R₅는 수소, 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시, 할로겐 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 구성되는 군에서 선택된다.

바람직한 6,7 융합된 시클로알킬이미다조피리딘 아민 IRM 화합물은 하기 화학식 6에 의해 정의되는 화합물 및 그 약학적 허용염이다:

화학식 6



상기 식에서,

m은 1, 2 또는 3이고;

R₁₆은 수소; 탄소수 3개 내지 5개의 시클릭 알킬; 탄소수 1개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 및 탄소수 1개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 치환된 알킬(여기서, 치환체는 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬에 의해 치환된 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성된 군에서 선택됨); 탄소수가 1개 내지 약 10개이고 불소 또는 염소 원자수가 1개 이상인 플루오로알킬 또는 클로로알킬; 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐 및 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 치환된 알케닐(여기서, 치환체는 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬에 의해 치환된 탄소수 3개 내지 약 6개의 시클로알킬로 구성된 군에서 선택됨); 탄소수 1개 내지 약 6개의 히드록시알킬; 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임); 아실옥시알킬(여기서, 아실옥시부는 탄소수 2개 내지 약 4개의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임) 벤질; (페닐)에틸; 폐닐; 및 -CHR_xR_y로 구성되는 군에서 선택되는데, 여기서, 상기 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아실옥시알킬 기는 질소 원자에 직접 결합된 완전히 탄소로 치환된 탄소 원자를 갖지 않을 것을 조건으로 하며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 폐닐 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는데, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 부분중 2개에 의해 치환되는 경우, 이들 부분은 함께 6개 이하의 탄소를 포함할 것을 조건으로 하고,

상기 -CHR_xR_y에서,

R_y는 수소 또는 탄소-탄소 결합인데, 단, R_y가 수소인 경우에는 R_x가 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시, 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알콕시, 탄소수 2개 내지 약 10개의 1-알키닐, 테트라하이드로페라닐, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜일 것과, 또한 R_y가 탄소-탄소 결합인 경우에는 R_y 및 R_x가 함께 히드록시 및 탄소수 1개 내지 약 4개의 히드록시알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수도 있는 테트라하이드로푸라닐기를 형성할 것을 조건으로 하며;

R_{26} 은 수소, 탄소수 1개 내지 약 8개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 6개의 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬, 모폴리노메틸, 벤질, (페닐)에틸, 페닐 및 $-C(R_S)(R_T)(X)$ 로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐 치환체는 메틸, 메톡시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는 것이고,

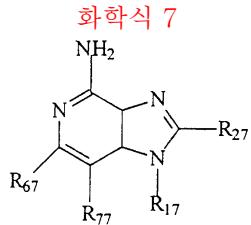
상기 $-C(R_S)(R_T)(X)$ 에서,

R_S 및 R_T 는 수소, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 페닐 및 치환된 페닐로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는데, 여기서, 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 것이며,

X 는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알콕시, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 탄소수 1개 내지 약 4개의 할로알킬, 알킬아미도(여기서, 알킬기는 탄소수가 1개 내지 약 4개임), 아미노, 치환된 아미노(여기서, 치환체는 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬 또는 히드록시알킬임), 아지도, 탄소수 1개 내지 약 4개의 알킬티오 및 모폴리노알킬(여기서, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임)로 구성된 군에서 선택되며;

R_6 은 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1개 내지 약 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬 및 탄소수가 1개 내지 약 4개이고 불소 또는 염소 원자수가 1개 이상인 직쇄 또는 분지쇄의 플루오로알킬 및 클로로알킬로 구성되는 군에서 선택된다.

바람직한 이미다조피리딘 아민 IRM 화합물은 하기 화학식 7로 정의되는 화합물 및 그 약학적 허용염이다:



상기 식에서,

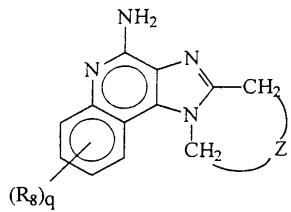
R_{17} 은 수소; $-CH_2R_w$ [여기서, R_w 는 탄소수 1개 내지 약 10개의 직쇄 알킬, 분지쇄 알킬 또는 시클릭 알킬, 탄소수 2개 내지 약 10개의 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐, 탄소수 1개 내지 약 6개의 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임) 및 페닐에틸로 구성된 군에서 선택됨]; 및 $CH=CR_zR_z$ (여기서, R_z 는 각각 독립적으로 탄소수 1개 내지 약 6개의 직쇄 알킬, 분지쇄 알킬 또는 시클릭 알킬임)로 구성된 군에서 선택되며;

R_{27} 은 수소; 탄소수 1개 내지 약 8개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬, 탄소수 1개 내지 약 6개의 직쇄 또는 분지쇄의 히드록시알킬, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 약 4개이고 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 6개임), 벤질, (페닐)에틸 및 페닐(여기서, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐 치환체는 메틸, 메톡시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 부분에 의해 벤젠 고리상에서 치환될 수도 있는 것임); 및 모폴리노알킬(여기서, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 약 4개임)로 구성된 군에서 선택되고;

R_{67} 및 R_{77} 은 수소 및 탄소수 1개 내지 약 5개의 알킬로 구성되는 군에서 독립적으로 선택되는데, 단 R_{67} 및 R_{77} 이 함께 6개 이하의 탄소 원자를 가질 것과, 또한 R_{77} 이 수소인 경우 R_{67} 은 수소가 아니고 R_{27} 이 수소 또는 모폴리노알킬이 아닐 것과, 또한 R_{67} 이 수소인 경우 R_{77} 및 R_{27} 이 수소가 아닐 것을 조건으로 한다.

바람직한 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민 IRM 화합물은 하기 화학식 8로 정의되는 화합물 및 그 약학적 허용염이다:

화학식 8



상기 식에서,

Z 는 $-(\text{CH}_2)_p$ -[여기서, p 는 1 내지 4임]; $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}(\text{R}_D \text{R}_E)(\text{CH}_2)_b$ -[여기서, a 및 b 는 정수이고 $a+b$ 가 0 내지 3이며, R_D 는 수소 또는 탄소수 1개 내지 4개의 알킬이고, R_E 는 탄소수 1개 내지 4개의 알킬, 히드록시, $-\text{OR}_F$ (여기서, R_F 는 탄소수 1개 내지 4개의 알킬임) 및 $-\text{NR}_G \text{R}'_G$ (여기서, R_G 및 R'_G 는 독립적으로 수소 또는 탄소수 1개 내지 4개의 알킬임)로 구성된 군에서 선택됨]; 및 $-(\text{CH}_2)_a-(\text{Y})-(\text{CH}_2)_b$ -[여기서, a 및 b 는 정수이고 $a+b$ 가 0 내지 3이며, Y 는 O, S 또는 $-\text{NR}_J-$ (여기서, R_J 는 수소 또는 탄소수 1개 내지 4개의 알킬임)임]로 구성된 군에서 선택되며;

q 는 0 또는 1이고;

R_8 은 탄소수 1개 내지 4개의 알킬, 탄소수 1개 내지 4개의 알콕시 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택된다.

상기 언급한 화합물은 배경 기술에서 언급한 특허 및 특허출원에 개시된 것들이다.

상기 치환체 $\text{R}_{11}-\text{R}_{17}$ 은 본원에서는 개괄적으로 "1-치환체"로 나타냈다. 바람직한 1-치환체는 탄소수 1개 내지 6개의 알킬 및 탄소수 1개 내지 6개의 히드록시알킬이다. 1-치환체는 2-메틸프로필 또는 2-히드록시-2-메틸프로필이 보다 바람직하다.

상기 치환체 $\text{R}_{21}-\text{R}_{27}$ 은 본원에서는 개괄적으로 "2-치환체"로 나타냈다. 바람직한 2-치환체는 수소, 탄소수 1개 내지 6개의 알킬, 알콕시알킬(여기서, 알콕시부는 탄소수가 1개 내지 4개이고, 알킬부는 탄소수가 1개 내지 4개임) 및 탄소수 1개 내지 4개의 히드록시알킬이다. 2-치환체는 수소, 메틸, 부틸, 히드록시메틸, 에톡시메틸 또는 메톡시에틸이 보다 바람직하다.

n 이 0, 1 또는 2가 될 수 있는 경우에 n 은 0 또는 1이 바람직하다.

특정 상황에서 치료학적으로 효과적일 상기 IRM 화합물의 양은 물론 특정 화합물의 활성, 투여 방식 및 치료되는 질병과 같은 요소에 따라 좌우될 것이다. 본원에서 특정 투여량을 확인하는 것은 실제적이지 않지만, 당업자라면 본원에 제시한 지침, 이들 화합물이 속하는 분야에서 입수 가능한 정보 및 통상의 시험 방법에 근거하여 적당한 치료학적 유효량을 결정할 수 있다.

면역계 메카니즘

면역계를 두 가지 주요 기능, 즉 체액성 기능과 세포성 기능으로 분류할 수 있다는 증거가 최근에 제시되었다. 체액성 기능(humoral arm)은 B 세포에 의한 항체의 생산을 통해 세균 및 기생충과 같은 세포외 병원체의 제거에 있어 중요하다. 한편, 세포성 기능(cellular arm)은 자연 킬러 세포, 세포 독성 T 림프구 및 활성화된 대식 세포의 활성을 통해 바이러스와 같은 세포내 병원체의 제거에 있어 중요하다. 최근 수년 동안에, 상기 두 기능이 특징적인 T 헬퍼 세포(TH) 군집 및 그들의 특징적인 시토킨 생산 프로필을 통해 활성화된다는 것이 분명해졌다. T 헬퍼 1형(TH1) 세포는 면역 반응의 세포성 기능을 향상시키고, 시토킨 IL-2 및 IFN- γ 를 우선적으로 생산하는 것으로 생각되는 반면에, T 헬퍼 2(TH2) 세포는 면역 반응의 체액성 기능을 향상시키고, 인터류킨-3(IL-3), 인터류킨-4(IL-4), 인터류킨-5(IL-5) 및 과립구-대식 세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF)와 같은 시토킨을 생산하는 것으로 생각된다. TH2의 경우에, IL-3, IL-5 및 GM-CSF는 호산구 과다형

성증을 자극하는 것으로 생각된다. 또한, IL-5는 호산구의 최종 분화와 세포 증식을 촉진하고, 호산구의 생존, 생활성 및 이동을 촉진하는 반면에, IL-4는 IgE 부류의 항체 생산을 자극한다. IgE는 알레르기 및 천식에서 중요한 성분이다. IL-5는 기타 매개인자의 후속 작용을 위해 호산구를 준비시킬 수도 있다.

이와는 반대로, TH1 시토킨, IL-2 및 IFN- γ 는 대식 세포, NK 세포 및 CTL(세포 독성 T 림프구)를 활성화시키는 데 있어 중요하다. IFN- γ 는 또한 B 세포가 바이러스 감염된 세포의 제거를 위해 세포 친화성 항체를 특이적으로 분비하도록 자극한다. 흥미롭게도, 대식 세포에서 유래한 시토킨인 IFN- α 는 TH2형 반응을 길항시키는 것으로 나타났다. IFN- α 는 또한 TH2 세포의 증식 및 시토킨 생산을 저해하고, TH1 세포에 의한 IFN- γ 생산을 증가시키는 것으로 보인다. 또한, IFN- α 는 IL4 mRNA 레벨의 항원 유도 증가 및 IgE 생산을 저해하는 것으로 보인다.

TH1 자극 대 TH2 저항 조절

본 발명의 IRM 화합물은 다양한 모델에서 세포 매개 면역성을 증가시키는 것으로 나타났는데, 이것은 TH1 세포의 자극과 일치하는 것이다. 놀랍게도, 호산구 증가증 모델(TH2/체액성 면역 매개 과정)에서는 상기 화합물이 실제로 호산구 증가증을 저해한다. 추가의 연구에서는 상기 화합물들이 상기 목적을 달성하는 방법은 부분적으로는 이들이 시토킨 IL-5의 TH2 세포 생산을 저해하는 능력에 의한 것으로 나타났다. 본원 발명자들은 시험관내 및 생체내 모델에서 이미다조퀴놀린에 의해 IL-5 생산이 저해됨을 알아냈다. 예를 들면, 표 1에 나타낸 바와 같이, 일례인 IRM 화합물 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올은 항원으로 자극된 비장 세포 배양에서 IL-5 생산을 급격하게 저해한다. OVA-감작된 CFW 마우스에서 얻은 비장 세포($2 \times 10^6/\text{mL}$)를 OVA($100 \mu\text{g/mL}$)와 함께 96 시간 동안 배양시켰다. 일부 배양물에는 상기 IRM 화합물을 특정 농도 범위로 첨가하였다. 배양 상청액을 수집하고 ELISA(엔도젠)로 IL-5에 대해 분석하였다. 결과는 3회 배양의 평균 \pm SEM으로 제시한다. IL-5 농도는 pg/mL 단위이다.

표 1.
마우스 비장 세포에 의한 IL-5 생산의 저해

처리	IRM 화합물의 농도	IL-5 농도 (pg/mL)
OVA 단독		240 \pm 20
OVA + IRM 화합물	$10 \mu\text{g/mL}$	12 \pm 2
OVA + IRM 화합물	$1 \mu\text{g/mL}$	22 \pm 3
OVA + IRM 화합물	$0.1 \mu\text{g/mL}$	25 \pm 8
OVA + IRM 화합물	$0.01 \mu\text{g/mL}$	125 \pm 46
배지		57 \pm 27

표 1에서 알 수 있는 바와 같이, IRM 화합물을 $0.01 \mu\text{g/mL}$ 정도로 낮은 농도로 처리하였을 경우에는 IL-5 생산을 60% 넘게 저해하는 반면에, 더욱 고농도로 처리하였을 경우에는 100%까지 저해한다.

생체내에서, 일례의 IRM 화합물인 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올은 표 2에 나타낸 바와 같이, 투여량의 준적 방식으로 항원 유도된 IL-5 생산을 저해하는 것으로 나타났다. CFW 수컷 마우스를 전술한 바와 같이 OVA로 감작시켰다. 마지막 감작후 14일 경과시에 그 동물에게 OVA $100 \mu\text{g}$ 을 피하 면역화(Challenged)하였다. 일부 동물에게는 OVA 면역화와 동시에 또는 24 시간 전에 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올의 유리 염기를 경구적으로 투여하였다. OVA 투여후 7 시간 경과시에 혈청을 모으고, IL-5 및 IFN- γ 농도에 대해 분석하였다. 결과는 평균 시토킨 농도 \pm SEM으로 나타낸다.

표 2.
IRM 화합물이 IL-5 및 IFN- γ 생산에 미치는 효과

IRM 화합물 용량 (mg/kg)	시토킨 농도 (pg/mL) \pm SEM	
	투여 24 시간 전의 IL-5 (pg/mL)	투여시의 IL-5 (pg/mL)
0.01	78	96
0.1	49	62
1.0	38	40
10.0	8	29

감작 대조군	213 1	270 1
--------	----------	----------

따라서, 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올은 항원 면역화와 동시에 제공되거나 또는 항원 면역화 하루 전에 제공될 때 활성이 있음을 알 수 있다. 0.01 mg/kg 정도로 낮은 투여량은 IL-5 생산을 적어도 65%까지 저해하였다.

다수의 TH2 매개 질병의 한 가지 공통된 특징은 호산구 증가증으로 불리는 호산구의 축적이다. 예를 들면, 호산구 침윤과 관련되는 폐의 만성적 염증은 기관지 천식의 특징적 증표이다. 천식 환자의 혈액, 기관지 세정액 및 폐 조직에서 호산구 수의 증가가 관찰되었으나, 알레르기 반응 또는 염증전 반응을 진행하는 폐 조직내로의 호산구의 보충 및 폐 조직내에서의 호산구의 조절을 담당하는 메카니즘(들)은 완전히 이해되지 않고 있다. T-림프구 및 효과기 세포, 예컨대, 호염기구, 비만세포, 대식 세포 및 호산구에서 유래한 매개 물질 및 시토킨은 세포 성숙, 주화성 및 호산구의 활성화를 증가시키는 데 관여하였다. 특히 CD4⁺ T 세포 및 호산구와 호산구 보충 사이에 임의의 관련성이 있다는 증거가 제시되었다. 상기 개념은, 천식 모델 및 알레르기성 폐의 반응의 동물 모델에서의 연구에 의해, 기도에서 T 세포와 활성화된 호산구의 상대적인 숫자 사이에 밀접한 상관 관계가 있다는 증거에 의해 지지된다. 호산구 보충에 있어서 T-림프구의 중요성은 시클로스포린 A, FK506 및 시클로포스파미드와 같은 T 세포 선택적인 면역억제제를 사용한 연구에 따라서 강조된다. 이들 작용제는 호산구 증가증을 경감시키는 것으로 나타났다. 한편, 면역 자극제는 일반적으로 호산구 증가증을 확실하게 경감시키는 것으로 나타나지는 않았다. 그러나, 이것은 이를 면역 자극제가 면역계에 어떻게 영향을 끼치는지를 반영하는 것일 수 있다.

다음의 3가지 유형의 연구는 본 발명의 IRM 화합물을 사용하여 호산구 증가증을 억제할 수 있음을 명확히 나타낸다.

첫 번째 연구는 IRM 화합물인 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올이 에어러졸에 의한 항원 면역화후 폐에서 항원 유도성 호산구 증가증을 저해하는 능력에 대해 평가하는 것이다. 표 3의 결과는 1 mg/kg의 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올이 항원 면역화 15분 전에 투여될 때 마우스의 폐에서 항원 유도성 호산구 증가증을 78%까지 억제할 수 있음을 나타낸다. IL-4의 농도는 항원만을 투여한 동물을과 비교하여 상기 마우스의 BAL에서 43%까지 감소되었다. 또한, IRM 화합물 유도성 호산구 증가증의 저해는 IL-5의 BAL 농도의 상당한 저해(78%까지 감소됨)와 상관 관계가 있었다. CFW 마우스를 1% 명반중의 난알부민(OVA) 10 µg을 첫날에 복강내 투여하여 감작시키고, 7일후 동일 방식으로 면역화하였다. 면역화 14일 후에, 1% OVA 용액을 사용하여 30분 동안 분무 방법으로 투여하였다. 이 과정을 17일과 20일에 반복하였다. 최종 분무 투여 후 24 시간 경과시에, 동물을 죽이고, 1% 소 태아 혈청을 함유하는 PBS 1.0 ml를 사용하여 기관지 폐포 세정(BAL)을 실시하였다. BAL은 분석 수행 이전에 -70°C에서 보관하였다. 그 후, 폐를 떼어 내서 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄에 넣고, 얼음상에서 30초간의 냉각 간격으로 30초씩 4회 균질화하였다. 이후 4°C에서 30분 동안 1300 rpm(400 X g)으로 원심분리를 수행하였다. 펠렛을 모으고, 이를 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄ 완충액 4 ml에 재현탁시켰다. 그 다음, 샘플을 초음파 처리 및 EPO 평가시까지 동결시켰다. 이후, 얼음상에서 30초간의 간격으로 15초씩 3회 초음파 처리하였다.

EPO(호산구 퍼옥시다제, 즉 호산구 존재의 마커로서 사용되는 호산구 단백질) 분석법은 각각의 기니아 피그 샘플로부터 폐 조직(또는 BAL 유체의 상청액)내 EPO 레벨을 측정하는 것으로 구성되었다. PBS(pH 7, RT) 375 µl + 2% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 25 µl + 초음파 처리된 폐액 50 µl로 구성되는 "샘플 용액" 50 µl를 O-페닐렌디아민디히드로클로라이드(OPD) 8.5 µl와 함께 0.1% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 860 µl에 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해, 30% 과산화수소 1 µl를 큐벳에 첨가하였다. 베크만 Du-64 분광계에서 490 nm에서 4분 시간 간격으로 광학 밀도를 분광학적으로 측정하였다.

BAL을 IL-5 및 IL-4 농도에 대해 ELISA(엔도젠)로 분석하고, 데이터는 11 마리 동물의 평균 ± SEM으로서 제시한다. 결과는 3회 배양의 평균 ± SEM으로서 제시한다. IL-5 농도는 pg/ml 단위이다.

표 3.
항원 유도성 폐 호산구 증가증, IL-5 및 IL-4의 저해

처리	폐에서의 EPO 농도 (ABS) ^c	BAL에서의 IL-5 농도 (pg/ml)	BAL에서의 IL-4 농도 (pg/ml)
비감작된 대조군	258 ± 28	0.8 ± 0.3	30 ± 3
감작된 항원	600 ± 87(100)	59 ± 18(100)	70 ± 10(100)

IRM 화합물 + 항원	352 ± 30(78)*	13 ± 2(78)*	53 ± 8(42)
* $\alpha=0.05$ 에서 난알부민 대조군과의 유의차			

두 번째 연구는 두 개의 IRM 화합물, 4-아미노- α,α -2-트리메틸-1H-이미다조 [4,5-c]퀴놀린-1-에탄올(화합물 1) 및 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올(화합물 2)이 폐 정맥 세파덱스 면역화시에 세파덱스 유도성 호산구 증가증을 저해하는 능력에 대해 평가하였다. 표 4의 결과는 IRM 화합물 1을 0.7 mg/kg 이상으로 경구 투여하거나 또는 기관지내 점적 주입하고, 화합물 2를 0.01 mg/kg 이상으로 경구 투여하면, 면역화 60분 전에 투여될 때 래트의 폐에서 세파덱스 유도성 호산구 증가증을 저해할 수 있음을 나타낸다. 최대 저해율은 화합물 1의 경우 95%였고, 화합물 2의 경우는 87%였다.

실험 첫날, 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 수컷 래트에게 측미(lateral tail) 정맥내에 세파덱스 G-200 입자(0.5 mg/쥐)를 주사하였다. 14일 내지 16일 경과시에, 쥐를 할로탄으로 가볍게 마취시키고, 이어서 14일째에 제2의 세파덱스 면역화 24시간전 및 1 시간 전에 약제 또는 비히클(1.0 mg/kg, 경구 투여)를 투여하였다. 세파덱스 G-200 입자의 추가 자극 항원을 14일 경과시에만 약제 투여후(즉, 약제 또는 비히클 투여후) 1시간째에 측미 정맥에 투여하였다(0.5 mg/래트). 17일 경과시에 세파덱스 투여 72 시간 경과후에 나트륨 펜토바르비탈(100 내지 125 mg/kg, 복강내 투여)을 치사량 주사하여 동물을 죽였다. 폐에서 폐를 뽑고, 세정한 후, 폐를 떼어냈다. 이후 이것을 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄에 넣고, 얼음상에서 30초간의 냉각 간격으로 30초씩 4회 균질화하였다. 그 다음, 4°C에서 30분 동안 1300 rpm(400 X g)으로 원심분리를 수행하였다. 펠렛을 모으고, 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄ 완충액 4 ml에 재현탁시켰다. 그 다음, 샘플을 초음파 처리 및 EPO 평가시까지 동결시켰다. 이후, 얼음상에서 30초간의 간격으로 15초씩 3회 초음파 처리하였다.

EPO(호산구 폐옥시다제, 즉 호산구 존재의 마커로서 사용되는 호산구 단백질) 분석법은 각각의 래트 샘플로부터 폐 조직(또는 BAL 유체의 상청액)내 EPO 레벨을 측정하는 것으로 구성되었다. PBS(pH 7, RT) 375 μl + 2% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 25 μl + 초음파 처리된 폐염 50 μl로 구성되는 "샘플 용액" 50 μl를 0.1% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 860 μl에 O-페닐렌디아민디히드로클로라이드(OPD) 8.5 μl와 함께 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해, 30% 과산화수소 1 μl를 큐벳에 첨가하였다. 베크만 Du-64 분광계에서 490 nm에서 4분의 시간 간격으로 광학 밀도를 분광학적으로 측정하였다.

표 4.
래트에서 세파덱스 유도성 폐 호산구 증가증의 저해

처리	약제 (mg/kg)	폐에서의 EPO 농도 ^{b,c} ($x \pm SE$)	저해율(%)
1군:			
화합물 1 기관지내 점적주입			
비세파덱스 대조군	0.0	0.0923 ± 0.017	
세파덱스 면역화	0.0	0.5456 ± 0.085	
약제 + 세파덱스 면역화	0.03	0.7107 ± 0.129	0
	0.1	0.5030 ± 0.089	9
	0.3	0.3440 ± 0.201	44
	0.7	0.1967 ± 0.080*	77
2군:			
화합물 1 경구 투여			
비세파덱스 대조군	0.0	0.0390 ± 0.008	
세파덱스 면역화	0.0	0.3453 ± 0.100	
약제 + 세파덱스 면역화	0.1	0.4240 ± 0.138	0
	0.7	0.1497 ± 0.030*	64
	1.0	0.0780 ± 0.039*	87
	5.0	0.0790 ± 0.030*	87
	30.0	0.0550 ± 0.013*	95
3군:			
화합물 2 경구 투여			
비세파덱스 대조군	0.0	0.1072 ± 0.020	

세파덱스 면역화	0.0	0.6738 ± 0.100	
약제 + 세파덱스 면역화	0.001	0.6775 ± 0.140	0
	0.01	0.4908 ± 0.070*	32
	0.1	0.2000 ± 0.060*	84
	1.0	0.1824 ± 0.060*	87

* $\alpha=0.05$ 에서 난알부민 대조군과의 유의차

세 번째 연구는 4-아미노- α,α -2-트리메틸-1H-이미다조 [4,5-c]퀴놀린-1-에탄올(화합물 1) 및 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올(화합물 2)이 폐 에어러졸 항원 면역화시에 난알부민 유도성 호산구 증가증을 저해하는 능력에 대해 평가하였다. 표 5의 결과는 화합물 1을 0.01 mg/kg으로 복강내 투여하거나 또는 에어러졸 흡입시키고 화합물 2를 0.01 mg/kg으로 경구 투여하면, 각각 면역화 15분 또는 60분 전에 제공될 때 기니아 피그의 폐에서 난알부민 유도성 호산구 증가증을 저해할 수 있음을 나타낸다. 최대 저해율은 IRM 화합물 1의 경우 92%였고, IRM 화합물 2의 경우는 96%였다. 기니아 피그에서, 이들 두 이미다조퀴놀린 화합물은 난알부민 유도성 폐 호산구 증가증에 대해 대략 동등한 효과를 산출한다.

난알부민(50 mg/kg, 복강내 투여, 14일 이상)에 대해 감작된 하틀리 기니아 피그(Hartley guinea pigs) 수컷(~250 내지 500 g)에게 면역화하기 15분 전에 클로르페니라민(5 mg/kg, 복강내 투여) 및 약제 또는 비히클을 기관지내(또는 다른 경로로) 투여하였다. 플렉시글라스 단상에 위치하며 뒤집혀진 데시케이터 용기내에 동물을 넣었다. 이 단상은 No. 40 드빌비스(DeVilbiss) 분무기를 통해 5분 동안 H₂O 또는 난알부민(50 mg/ml)을 에어러졸화하고, 연속 공기원으로부터 챔버내로의 일정한 기류를 제공하였다. 면역화 24 시간 후에 나트륨 펜토바르비탈을 치사량으로 주사하여(100 내지 125 mg/kg, 복강내 투여) 동물을 죽였다. 폐에서 폐를 뽑고, 세정한후, 폐를 떼어냈다. 이후 이것을 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄에 넣고, 얼음상에서 30초간의 냉각 간격으로 30초씩 4회 균질화하였다. 그 다음, 4°C에서 30분 동안 1300 rpm(400 X g)으로 원심분리를 수행하였다. 웨렛을 모으고, 이를 0.5% 세트리미드, 0.05M KH₂PO₄ 완충액 4 ml에 재현탁시켰다. 그 다음, 분석시까지 샘플을 동결시켰다. 이후, 얼음상에서 30초간의 간격으로 15초씩 3회 초음파 처리하였다.

EPO(호산구 퍼옥시다제, 즉 호산구 존재의 마커로서 사용되는 호산구 단백질) 분석법은 각각의 기니아 피그 샘플로부터 폐 조직(또는 BAL 유체의 상청액)내 EPO 레벨을 측정하는 것으로 구성되었다. PBS(pH 7, RT) 375 μ l + 2% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 25 μ l + 초음파 처리된 폐액 50 μ l로 구성되는 "샘플 용액" 50 μ l를 O-페닐렌디아민디히드로클로라이드(OPD) 8.5 μ l와 함께 0.1% 트리톤을 함유하는 0.05M 트리스-HCl(pH 8, RT) 860 μ l에 첨가하였다. 반응을 개시하기 위해, 30% 과산화수소 1 μ l를 큐벳에 첨가하였다. 베크만 Du-64 분광계에서 490 nm에서 4분의 시간 간격으로 광학 밀도를 분광학적으로 측정하였다.

표 5.
기니아 피그에서 난알부민 유도성 폐 호산구 증가증의 저해

처리	약제 (mg/kg)	폐에서의 EPO 농도 ^{b,c} ($\bar{x} \pm SE$)	저해율(%)
1군:			
화합물 1 에어러졸 흡입			
비난알부민 대조군	0.0	0.0312 ± 0.005	
난알부민 면역화	0.0	0.2959 ± 0.035	
약제 + 난알부민 면역화	0.003	0.2620 ± 0.116	13
	0.01	0.1806 ± 0.035*	44
2군:			
화합물 1 복강내 투여			
비난알부민 대조군	0.0	0.0338 ± 0.004	
난알부민 면역화	0.0	0.3268 ± 0.046	
약제 + 난알부민 면역화	0.003	0.2435 ± 0.0515	28
	0.01	0.1690 ± 0.053*	54
	0.03	0.1693 ± 0.060*	54
	3.0	0.0580 ± 0.018*	92

3군:			
화합물 2 경구 투여			
비난알부민 대조군	0.0	0.0203 ± 0.008	
난알부민 면역화	0.0	0.2307 ± 0.010	
약제 + 난알부민 면역화	0.001	0.1862 ± 0.030	19
	0.01	0.1181 ± 0.020*	49
	0.1	0.0118 ± 0.005*	95
	1.0	0.0084 ± 0.005*	96

* $\alpha=0.05$ 에서 난알부민 대조군과의 유의차

상기 연구들은 본 발명의 IRM 화합물이 TH2 면역 반응을 저해하고 IL-4 및 IL-5 유도 및 호산구 증가증을 억제함으로써 TH2 매개 질병의 치료에 사용될 수 있음을 시사한다. 그러한 질병들의 예로는 천식, 알레르기, 아토피성 피부염, 초기 HIV 질병, 감염성 단핵 세포 증가증 및 전신성 홍반성 루푸스를 들 수 있다. 호지킨(Hodgkin) 럼프종 및 비호지킨 럼프종 뿐만 아니라 배아(embryo) 암종은 TH2 반응의 증가와 관련이 있다. 더욱이, 본 발명의 IRM 화합물이 TH2 반응을 저해하고 TH1 반응을 증대시키는 능력은 이를 화합물이 기생충 감염(예컨대, 피하 및 전신성 레슈마니아증, 톡소플라스마 감염 및 트리파노좀 감염), 특정 진균 감염(예컨대, 칸디다증 및 히스토플라스마증) 및 세포내 세균 감염(예컨대, 나병 및 결핵)의 치료에 유용할 것임을 시사하고 있다. 레슈마니아 메이저로 감염된 마우스에 대한 연구로부터 TH1 반응은 내성과 상관관계가 있는 반면에, TH2 반응은 민감성과 상관 관계가 있음을 알아냈다. 또한 마우스에 대한 연구에서는 대식 세포에 기식하는 기생충, 예컨대, 레슈마니아 메이저는 숙주 세포가 TH1 세포 생성물로 알려진 인터페론- γ 에 의해 활성화될 때 사멸되는 것으로 나타났다. 칸디다 및 히스토플라스마로 감염된 마우스에서는, TH1 반응이 내성과 상관 관계가 있는 반면에, TH2 반응은 민감성과 상관 관계가 있는 것으로 알려졌다.

따라서, 상기 설명으로부터 본 발명의 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조피리딘 아민, 6,7-융합된 시클로알킬이미다조피리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민이 TH2 매개성 질병 및 기타 관련 질병의 치료에 유용하다는 것이 명백해졌다. 지금까지 본 발명을 바람직한 양태 및 구체적인 실시예의 관점에서 제시하였지만, 본 발명을 그러한 양태 및 실시예로 제한하고자 하는 의도는 없다. 또한, 상기 설명에 언급된 모든 문서의 개시 내용은 명백히 본원에 참고 사항으로 인용한 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

습진을 제외하고, 천식 및 알레르기성 비염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 호산구 증가증(eosinophilia)을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 이미다조퀴놀린 아민, 이미다조피리딘 아민, 6,7-융합된 시클로알킬이미다조피리딘 아민 및 1,2-가교된 이미다조퀴놀린 아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 면역 반응 조절 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 조성물이 경구적 흡입 또는 비강내 흡입을 통해 투여되는 것인 조성물.

청구항 8.

삭제

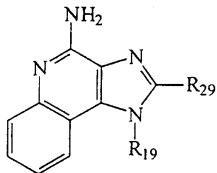
청구항 9.

제6항에 있어서, 상기 화합물이 4-아미노-2-에톡시메틸- α,α -디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올 및 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 10.

제6항에 있어서, 상기 면역 반응 조절 화합물이 하기 화학식 9의 화합물 또는 그것의 약학적 허용 염인 조성물:

화학식 9



상기 식에서,

R_{19} 는 탄소 원자 1개 내지 6개를 포함하는 알킬 및 탄소 원자 1개 내지 6개를 포함하는 히드록시알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_{29} 는 수소, 탄소 1개 내지 6개를 포함하는 알킬, 알콕시알킬, 및 탄소 원자 1개 내지 4개를 포함하는 히드록시알킬로 구성된 군으로부터 선택되는데, 여기서

상기 알콕시알킬의 알콕시 부는 탄소 원자 1개 내지 4개를 포함하고 알킬 부는 탄소 원자 1개 내지 4개를 포함한다.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 R_{19} 가 2-메틸프로필 또는 2-히드록시-2-메틸프로필인 조성물.

청구항 12.

제10항에 있어서, 상기 R_{29} 가 수소, 메틸, 부틸, 히드록시메틸, 에톡시메틸 및 메톡시메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제