



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0106267
(43) 공개일자 2013년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7029232
- (22) 출원일자(국제) 2011년04월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년11월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2011/000434
- (87) 국제공개번호 WO 2011/127538
국제공개일자 2011년10월20일
- (30) 우선권주장
2010901601 2010년04월15일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인
비오타 사이언티픽 매니지먼트 피티와이 엘티디
오스트레일리아 빅토리아 3168 노팅힐 10/585 블
랙번 로드

(72) 발명자
램버트 존 니콜라스
오스트레일리아 빅토리아 3168 노팅힐 10/585 블
랙번 로드 비오타 사이언티픽 매니지먼트 피티와
이 엘티디 내
라이언 제인

오스트레일리아 빅토리아 3168 노팅힐 10/585 블
랙번 로드 비오타 사이언티픽 매니지먼트 피티와
이 엘티디 내

(74) 대리인
김용인, 석혜선

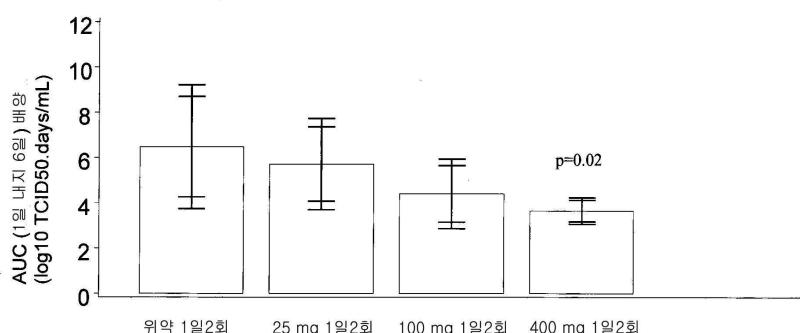
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 호흡기 이상 또는 질병의 치료를 위한 화합물

(57) 요약

본 발명은 저하된 폐기능이 전형적인 증상인 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 증상들 또는 악화들의 치료, 경감, 예방 또는 감소에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

천식 증상들의 치료 또는 경감을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

약물은 HRV 감염을 가지는 대상에서 천식 증상들의 치료 또는 경감을 위한 것인 용도.

청구항 3

COPD 증상들의 치료 또는 경감을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

약물은 HRV 감염을 가지는 대상에서 COPD 증상들의 치료 또는 경감을 위한 것인 용도.

청구항 5

천식의 악화 발생율의 감소 또는 악화의 예방을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

약물은 HRV 감염 위험이 있는 대상에서 천식의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 것인 용도.

청구항 7

COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

약물은 HRV 감염 위험이 있는 대상에서 COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 것인 용도.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

약물은 경구 투여를 위해 제제화된 것인 용도.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

경구 투여는 경구 경장(oral enteral) 투여인 용도.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

경구적으로 투여된 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 고체 형태 또는 액체 형태인 용도.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

고체 형태는 정제 또는 캡슐인 용도.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

약물은 비강내 투여 또는 흡입 또는 살포에 의한 투여를 위해 제제화되는 것인 용도.

청구항 14

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

약물은 정맥내 투여를 위해 제제화되는 것인 용도.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

약물은 적어도 하나의 천식 약물과 조합하여 개별적, 동시적 또는 순차적 투여를 위해 제제화되는 것인 용도.

청구항 16

3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 천식의 증상들을 치료 또는 경감하기 위한 방법.

청구항 17

3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 COPD의 증상들을 치료 또는 경감하기 위한 방법.

청구항 18

3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 천식 위험이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 천식의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 방법.

청구항 19

3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 COPD 위험이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 방법.

청구항 20

천식 증상들의 치료 또는 경감에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

COPD 증상들의 치료 또는 경감에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

천식의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 천식 약물을 포함하는 약학적 조합.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 저하된 폐기능이 전형적인 증상인 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 증상들 또는 악화들의 치료, 경감, 예방 또는 감소에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 천식은 기관지 기도의 만성 질병이다. 전 세계적으로 적어도 3억 명의 사람들에게서 천식이 발생한 것으로 알려져 있다. 천식의 증상들은 기도의 염증 및 가역적 수축에 의해 유발되며, 범위가 천명(wheezing), 호흡곤란에서부터 생명을 위협하는 천식 발작에까지 이른다.

[0003] 천식의 만연은 지난 30년간 두 배로 증가하였다고 믿어진다. 질병의 경제적 영향의 예들은 학교 또는 회사 결석 및 보건 제도에 대한 의존 증가를 포함한다. 비록 천식이 모든 연령 및 인종의 사람들에게 영향을 끼치지만 어린이들이 가장 일반적으로 겪는 만성 질병으로 여겨진다. 2000년대에는 미국에서만 18세 미만의 5백3십만 이상의 어린이들이 천식을 겪는 것으로 추측되었으며 5세 미만의 어린이들에서 천식의 속도는 지난 15년간 160% 증가하였다. 미래에 이러한 경향이 감소할 것이라고 기대할만한 존재하는 근거가 없으며 치료를 위한 수많은 시도들이 진행중에 있다.

[0004] 천식 발병의 기본적인 메커니즘은 광범위하게 조사되었지만 복잡하며 잘 알려지지 않았다. 기도 염증, 기도 과민성 및 기도 개성이 천식의 일반적인 근본 발병 특징들로 여겨질 수 있다. 천식의 보다 구체적인 발병 특징들은 현재 다음을 포함하는 것으로 알려져 있다: IgE의 생산, 기도 민무늬근(ASM) 및 배상세포 비대/이상증식, 점액 분비 과다, 기도의 점막하층으로의 호산구, 호중구 및 단핵세포 침투, 비만세포 및 대식세포 활성화, 기도 상피세포의 붕괴 및 점막 상피세포를 손상시키고 지나친 회복 반응들을 증진시키는 Th2 세포들 및 활성화된 염증세포들부터 매개체들의 방출(Hansbro, N.G., et. al. Pharmacology & Therapeutics (2008) 1 17:313-353).

[0005] 천식에 대한 치료법은 존재하지 않는다. 하지만 천식, 특히 내재하는 또는 이미 존재하는 이상들의 증상들 및 악화를 조절하는데 힘들어하는 사람들을 도와주기 위해 사용가능한 약물 요법이 존재한다. 현재 이용가능한 약물 요법들은 다음을 포함한다: 테오필린, (이프라트로피움과 같은) 항콜린제, (레발부테롤, 피르부테롤 및 살부타몰로도 알려진 알부테롤과 같은) 단시간 작용하는 선택적 β 2-아드레날린 수용체 효현제들, (살메테롤 및 포르모테롤과 같은) 흡입된 장시간 작용하는 β 2-아드레날린 수용체 효현제들(LABA), 류코트리엔 조절제들 또는 류코트리엔 수용체 길항제들(LTRA; 몬테루카스트, 프란루카스트, 자페루카스트 및 질루톤 등)과 같은 기관지 확장제들; (플루티카손, 부데소니드, 트리암시놀론, 플루니솔리드, 베클로메타손, 모메타손 및 시클레소니드와 같은) 흡입된 코르티코스테로이드들; 및 (프리드니손 및 메틸프레드니솔론과 같은) 심각한 부작용들로 인한 심한 천식의 치료를 위해 준비해두는 경구/정맥내 코르티코스테로이드들. 흡입된 코르티코스테로이드들은 장시간 작용하는 β 2-아드레날린 수용체 효현제들 또는 단시간 작용하는 β 2-아드레날린 수용체 효현제들과 결합될 수 있다. 항-IgE 단일클론 항체인 오말리주맙은 흡입된 코르티코스테로이드들, 장시간 작용하는 β 2-아드레날린 수용체 효현제들 및 류코트리엔 조절제들은 효과적이지 못하거나 악영향들로 인해 피해야 할 경우 피하로 투여될 수 있다. 하지만 오말리주맙은 비교적 비싼 치료 수단이다(Fanta, C.H., New Eng. J. Med (2009) 360(10): 1002-1014).

- [0006] 또한, 이들 천식 약물들의 전달의 방식은 중요하며 코르티코스테로이드들의 흡입된 또는 에어로졸 전달이 선호되며 이는 경구 치료요법과 비교할 때 이들이 폐에서 약물의 국소 영향들을 최대화하며 전신적인 부작용들을 최소화하기 때문이다(Takizawa, H., Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery (2009) 3(3):232-239 and Fanta, C.H., New Eng. J. Med (2009) 360(10): 1002- 1014).
- [0007] 하지만 천식 약물들에 대한 반응은 환자들에 따라 다양하다. 이들 약물 종류들의 하나 이상이 천식의 50%에서 치료 효과가 없다고 여겨진다. 심각한 악영향들이 또한 다양한 천식 약물들과 연관되어 있다(Duan, Q.L. and Tantisira, K.G., Current药학적 Design (2009) 15(32):3742-3753).
- [0008] 만성 기관지염 또는 폐기종으로도 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 치료법이 없는 돌이킬 수 없는 폐 이상이다. 세계적으로 2억1천명의 사람들이 COPD를 가지며 죽음과 연관된 COPD는 추후 10년 내에 30% 이상 증가할 것으로 예상된다. 이상은 폐로부터의 기류의 지속되는 폐색을 특징으로 하며 생명을 위협한다. COPD의 증상들은 현재 기관지 확장제들과 같은 폐로의 기류 폐색의 경감을 도와주는 천식 약물들에 의해 조절된다.
- [0009] 현재 천식 또는 COPD에 대한 치료법이 존재하지 않기 때문에 환자들이 이들 증상들의 악화를 자극할 수 있는 특정 상황들 또는 위험 인자들을 피함으로써 이들 내재하는 또는 이미 존재하는 이상들을 조절하는 것이 추천된다. 천식에 대한 자극들은 다양하며 운동, 차가운 공기, 오염물질, 자극물질, 음식 알러지, 알레르겐 및 박테리아 및 바이러스성 호흡기 감염들을 포함한다. 비록 아동기 동안 다른 위험 인자들은 공기 오염, 먼지 및 화학 증기, 자극물질 및 매연 및 빈번하게 낮은 호흡기 감염들을 포함하지만 흡연은 COPD의 주요 원인으로 생각된다.
- [0010] 음식 알러지와 같은 특정 자극, 흡연 및 알레르겐과 같은 자극물질에 대한 노출은 환자 의식 및/또는 생활방식의 변화에 의해 최소화될 수 있다. 하지만 박테리아 또는 바이러스성 호흡기 감염과 같은 다른 자극들은 집단들에서 전염될 수 있다는 용이성을 고려하면 피하기가 더 어렵다.
- [0011] 수 많은 호흡기 바이러스 감염들이 천식에 대해 연구되었다. 바이러스 감염의 경우에 상피에 의해 방출된 수 많은 중요한 인자들이 상정되었으며 다음을 포함한다: 사이토카인들(인터페론들(IFN- α , IFN- β , IFN- λ), 인터루킨들(IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-16) 및 종양 괴사 인자(TNF- α); 케모카인들(IL-8, 단핵구 주화인자 단백질들(MCP-1, MCP-4), 대식세포 억제 단백질들(MIP-1 α , MIP-3 α , 정상 T세포 활성화에 의해 조절되고 발현되고 분비되는 (RANTES) 및 이오타신들(1, 2, 상피 호중구-활성화 웨타이드-78(ENA-78), IFN- γ 유도성 단백질-10(IP-10)); 주요 조직적합성(MHC) 분자들(세포 부착 분자들(MHC I, MHC II)); 부착 분자들(ICAM-1, VCAM-1, Ep-CAM); 인테그린들(α 1-6, 8, 9); 폐단 인식 수용체들(톨-유사 수용체들(bl, 4-6, 8, TLR들 1-10)); 지질 매개체들(프로스타글란дин들(CD14, PGE₂, PGF_{2 α}), 류코트리엔들(트롬복산 B₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄)); 성장 인자들(상피 GF, 혈소판 유도된 GF, 형질전환 GF(TGF)- α , β), 염기성 섬유모세포 GF(bFGF), 인슐린-유사 GF) 및 콜로니 자극 인자들(과립구 CSF(G-CSF), 과립구-대식세포 CSF (GM-CSF)); 항균 웨타이드들(디펜신들(α , β , 라이소자임), 콜렉틴들(락토페린, 계면활성제 단백질-A.D); 뉴로웨타이드들(엔도텔린들(물질 P)); 뮤신들(칼시토닌 유전자-연관 웨타이드(CGRP)); 산소 라디칼들; 및 가스들(산화 질소)(Dakhama, A., et al., J. Pediatr, Infect. Dis. (2005) 24 S 159-S 169 and Hansbro, N.G., et. al., Pharmacology & Therapeutics (2008) 111:31 3-353).
- [0012] 천식에 대해 연구된 수많은 호흡기 바이러스성 감염 중 하나는 리노바이러스 감염 또는 인간 리노바이러스(HRV)이다. HRV는 감기의 대략 30 - 35%의 경우에서 원인이 되는 물질로 여겨지며 미국에서만 연간 10억건의 감기가 발생한다고 예상된다. 하지만 현재까지 리노바이러스 감염의 치료를 위한 승인된 치료법들이 없다. 두 개의 가능성있는 HRV 후보 물질들, 즉 흡입되는 피로다비르(piropavir) 및 경구 플레코나릴(pleconaril)은 입증된 효능의 부족 및 미국 식약청(FDA) 안전 우려로 인해 임상에서 진행되지 않았다(Rohde, G., Infectious Disorders - Drug Targets (2009) 9: 126- 132). 최근 WO2010/009288에 발행된 대로, "경구로 투여된 플레코나릴은 천식 악화에 대해 효과를 가지지 않는다"라고 기술되어 있다. 천식에서 플레코나릴 비강 스프레이의 효과를 평가하기 위해 임상적 시도들이 수행되었지만 현재 이러한 시도들의 결과들은 발표되지 않았다(US government Clinical Trial Identifier No NCT/00394914 at <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00394914/> 참조).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 따라서 천식 환자들은 감기와 같은 것들에 의해 유발된 심각한 천식의 위험에 있다. 또한 COPD 환자들은 HRV 감

염 결과들에 취약하다. 따라서, 천식 및 COPD의 증상들 또는 악화를 경감, 예방 또는 감소시키기에 효과적인 약물들에 대한 지속적인 요구가 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] HRV에 대해 효과적인 특정 화합물이 천식 또는 COPD의 증상들 또는 악화의 치료, 경감, 예방 또는 감소에 유용하다는 것을 발견하였다.
- [0015] 따라서, 일 양태에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 천식의 증상들을 치료 또는 경감하기 위한 방법이 제공된다.
- [0016] 다른 양태에서, 천식 증상들의 치료 또는 경감을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 천식 증상들의 치료 또는 경감에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0018] 일 실시태양에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 천식 위협이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 천식의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 방법이 제공된다.
- [0019] 다른 양태에서, 천식의 악화 발생율의 감소 또는 악화의 예방을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 천식의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0021] 일 양태에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 COPD의 증상들을 치료 또는 경감하기 위한 방법이 제공된다.
- [0022] 다른 양태에서, COPD 증상들의 치료 또는 경감을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0023] 또 다른 양태에서, COPD 증상들의 치료 또는 경감에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0024] 일 실시태양에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 COPD 위협이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방을 위한 방법이 제공된다.
- [0025] 다른 양태에서, COPD의 악화 발생율의 감소 또는 악화의 예방을 위한 약물의 제조에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0026] 또 다른 양태에서, COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방에 사용하기 위한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0027] 일 실시태양에서, 천식 또는 COPD 환자는 HRV 감염을 가지거나 HRV 감염의 위험이 있다.
- [0028] 다른 실시태양에서, 투여는 경구 투여, 비강 투여, 흡입, 살포 또는 정맥내 투여이다. 경구 투여가 특히 바람직하다. 다른 실시태양에서, 경구 투여는 경구 경장 투여이다. 또 다른 실시태양에서, 경구적으로 투여된 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 고체 형태 또는 액체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 고체 형태는 정제 또는 캡슐이다.
- [0029] 다른 실시태양에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일당 1 mg 내지 800 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0030] 또 다른 실시태양에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 적어도 하나의 천식 약물과 조합하여 개별적, 동시적 또는 순차적 투여된다.

- [0031] 일 양태에서, 본 발명은 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 천식 약물을 포함하는 약학적 조합을 제공한다.

발명의 효과

- [0032] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

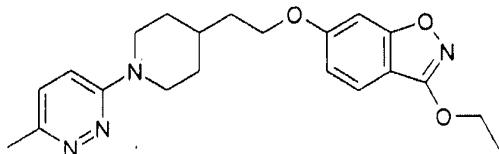
도면의 간단한 설명

- [0033] 도 1은 플라시보에 대해 25mg, 100mg 및 400mg에서의 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸에 대한 배양 ITT 집단 (+ 90 및 95% 신뢰 구간들)에 의해 측정된 HRV AUC 바이러스 로드(viral load)를 보여주는 막대 차트이다.

도 2는 정상 도너들, 천식 도너들 및 COPD 도너들로부터 유래한 조직에 대한 인간 기도(EpiAirwayTM system)의 상피 조직에 대한 인간 세포 유래 조직 배양 모델에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 유리 염기에 대한 예비 결과(n=1)를 보여주는 막대 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸은 WO2002/50045에 개시되었으며(이의 전체 내용은 본 발명에 참조로 포함된다) 다음 구조를 가진다:



[0035]

[0036] 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 인 비트로 항-HRV 활성을 가지는 것으로 알려져 있다(HRV 균주 2에 대하여 IC₅₀ 0.001μg/ml 및 HRV 균주 14에 대하여 IC₅₀ 0.005μg/ml).

- [0037] 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이제 천식 또는 COPD의 증상들 또는 악화의 치료, 경감, 예방 또는 감소에 효과적이라는 것을 보여줄 수 있다. 어떠한 이론에 얹매이지 않고, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 천식 또는 COPD의 증상들 또는 악화의 현재까지 승인된 치료방법을 갖지 않는 바이러스 자극들을 효과적으로 표적화하는 것으로 여겨진다.

- [0038] 천식 환자는 성인(>18세) 또는 어린이(<18세)일 수 있다. 어린이 천식 환자의 경우 천식은 일반적으로 소아 천식으로 불려진다. (세계 천식 기구 "GINA" 가이드라인을 이용하여 평가된) 환자는 약한, 보통 또는 심한 천식 환자일 수 있다.

- [0039] 천식 및 COPD와 같은 호흡기 이상 및 질병의 복잡한 특성 때문에 효과적인 치료 및 관리 전략에 대한 지속적인 요구가 존재한다. 따라서 대안적인 전략들이 천식 환자들(특히 어린이들) 및 COPD 환자들과 같은 호흡기 이상 및 질병 환자들의 증상들을 관리 또는 예방하기 위해 현재 처방되는 치료적으로 활성인 제제들(및 약물들)을 보완하기 위해 검토되었다.

- [0040] 이러한 하나의 전략은 적어도 하나의 천식 약물과 조합하여 투여된 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 이러한 조합에서, 투여의 방식은 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 천식 약물을 동일한 또는 다른 투여 경로들에 의해

동일 또는 개별적인 제형들로, 개별적, 동시적 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

- [0041] 따라서, 실시태양은 적어도 하나의 천식 약물과 조합한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 제공한다.
- [0042] 다른 양태에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 천식 약물을 포함하는 약학적 조합이 또한 제공된다. 일반적으로 약학적 조합은 또한 약학적으로-허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함한다.
- [0043] 천식 약물들의 예들은 테오필린, (이프라트로피움과 같은) 항콜린제, (레발부테롤, 피르부테롤 및 살부타몰로도 알려진 알부테롤과 같은) 단시간 작용하는 선택적 β_2 -아드레날린 수용체 효현제들, (살메테롤 및 포르모테롤과 같은) 흡입된 장시간 작용하는 β_2 -아드레날린 수용체 효현제들(LABA), 류코트리엔 조절제들 또는 류코트리엔 수용체 길항제들(LTRA; 몬테루카스트, 프란루카스트, 자페루카스트 및 질루톤 등); (플루티카손, 부데소니드, 트리암시놀론, 플루니솔리드, 베클로메타손, 모메타손 및 시클레소니드와 같은) 흡입된 코르티코스테로이드들; 및 (프리드니손 및 메틸프레드니솔론과 같은) 경구/정맥내 코르티코스테로이드들을 포함한다. 기관지 확장제들 및 코르티코스테로이드들이 특히 바람직하다.
- [0044] 일부 실시태양들에서, 약학적 조합은 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 천식 제제가 혼합된 약학적 조성물이다. 일반적으로 약학적 조성물은 또한 약학적으로-허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함한다.
- [0045] 다른 실시태양들에서 약학적 조합이 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 다른 천식 제제의 부분들의 키트로 제공된다. 이들 실시태양들에서 부분들의 키트의 각각의 구성요소가 다른 구성요소와 함께 투여에 적합한 형태로 제공된다. 이러한 점에서, 부분들의 키트의 두 구성요소들은 (i) 개별 제형들(즉, 서로에 독립적임)로 제공되어 조합 치료요법에서 서로 함께 사용하기 위해 나중에 합쳐질 수 있거나; 또는 (ii) 조합 치료요법에서 서로 함께 사용하기 위한 조합 팩의 개별 구성요소들로 함께 포장되어 존재할 수 있다. 일반적으로 이러한 약학적 조합의 각 구성요소는 또한 약학적으로-허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함한다.
- [0046] 본 발명에 따라, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 경구, 비강, 정맥내를 포함하는 임의의 수단 또는 흡입 또는 살포에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시태양들에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 비강 투여, 정맥내 투여, 흡입 또는 살포를 위해 제제화된다. 경구 투여가 바람직하며 따라서 일부 실시태양들에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 전달을 위해 제제화된다.
- [0047] 약학적 제형들은 경구(경구 경장 투여 포함), 직장, 비강, 국소(입가 또는 설하 포함), 질내 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적절한 것 또는 흡입 또는 살포에 의한 투여에 적합한 형태의 것을 포함한다. 바람직하게 주조조성물들은 경구 또는 비강 투여 또는 흡입 또는 살포 또는 정맥내 주사에 적합한 형태로 제공된다. 정맥내 투여의 경우 액체들이 바람직하다. 일부 실시태양들에서, 조성물은 비강내 전달, 흡입 또는 살포에 의한 투여에 적합하다. 비강내 투여의 경우 액체들 및 분말들이 일반적으로 바람직하다. 일부 실시태양들에서 조성물은 경구 투여에 적합하다. 경구 조성물들 또는 제형들이 특히 바람직하며 액체 또는 고체 형태일 수 있다. 이러한 형태들의 실시예들은 정제들, 캡슐들, 혼탁액들, 에멀전들 및 시럽들을 포함한다. 정제들 및 캡슐들과 같은 고체 형태들이 특히 바람직하다.
- [0048] 또한 적합한 고체 형태 제제들은 사용하기 바로 전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 변환되도록 의도된 것들을 포함할 수 있다.
- [0049] 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체들, 희석제들 및/또는 부형제들과 함께 제제화될 수 있다.
- [0050] 담체들 및/또는 희석제들은 (수화물과 같은 용매화물을 형성하는데 사용되는 것을 포함하는) 임의의 모든 용매들, 분산매, 코팅들, 항박테리아 및 항균 제제들, 등장성 및 흡수 지연 제제들 등을 포함한다. 약학적으로 활성 물질을 위한 이러한 미디어 및 제제들의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 담체들 및 부형제들은 이상적으로 "약학적으로 허용가능하며" 담체 또는 부형제가 실질적으로 조성물 또는 제제의 다른 성분들과 상용될 수 있으며 실질적으로 대상에 대해 유해하지 않다는 의미이다. 활성 성분은 약학적 제제의 당업계에 잘 알려진 것들과 같

은 기술들에 따라 예를 들어, 통상적인 고체 또는 액체 부형제들 또는 희석제들뿐만 아니라 원하는 투여 방식에 적절한 형태의 약학적 첨가제들(예를 들어, 부형제들, 결합제들, 보존제들, 안정화제들, 향료 등)을 사용함으로써 제제화될 수 있다(예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st Ed., 2005. Lippincott Williams & Wilkins 참조). 적절한 담체들의 예들은 탄산마그네슘, 스테아린산마그네슘, 활석, 설탕, 락토오스, 펩틴, 텍스트린, 녹말, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 저용접 왁스, 코코아 버터 등이다.

- | [0051] | 적절한 액체 형태 제제들은 용액들, 혼탁액들 및 에멀전들, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액들을 포함한다. | 경구 | 사용에 | 적합한 | 수성 | 용액들은 |
|--------|---|----|-----|-----|----|------|
| | 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 물에 용해시키고 원하는 경우 적절한 염료, 향료, 안정화제 및 증점제를 추가함으로써 제조될 수 있다. 경구 용도에 적합한 수성 혼탁액들은 미세하게 나누어진 활성 구성요소들을 자연 또는 합성 겉들, 수지들, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스 또는 다른 잘 알려진 혼탁제들과 같은 점성 물질과 함께 물에 분산시킴으로써 만들어질 수 있다. | | | | | |
| [0052] | 고체 형태 제제들은 분말들, 정제들, 알약들, 캡슐들, 캐세이들(cachets), 로젠지들(lozenges), 좌제들 및 불필요 과립들을 포함한다. 용어 "제제"는 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제제를 담체로서 캡슐화 물질과 함께 포함하여 담체를 갖는 또는 갖지 않는 활성 구성요소들이 담체에 의해 둘러싸인 캡슐을 제공하는 것으로 의도된다. 건조 분말 형태에서, 제제는 예를 들어, 글루코오스, 락토오스, 녹말, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스와 같은 녹말 유도체들 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 적절한 분말 베이스에서 화합물의 혼합일 수 있다. 락토오스가 분말 베이스로 바람직하다. 분말화된 화합물 또는 조성물은 단위 제형으로 제공될 수 있다. 분말에서, 담체는 미세하게 나누어진 활성 구성요소들과의 혼합물에 있는 미세하게 나누어진 고체이다. 정제들에서, 활성 구성요소들은 적절한 비율로 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 혼합되며 원하는 형태 및 크기로 압축된다. 경구 투여를 위한 바람직한 고체 형태 제제들은 정제들, 알약들, 로젠지들 및 캡슐들이며, 정제들 및 캡슐들이 특히 바람직하다. | | | | | |
| [0053] | 단위 제형에서, 제제는 적절한 양의 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단위 제형들로 세분화되며 이러한 형태는 모두 경구 사용을 위한 정제 또는 충진된 캡슐들과 같은 고체들, 또는 용액들, 혼탁액들, 에멀전들, 엘릭서들과 같은 액체들, 또는 동일한 것으로 충진된 캡슐들로 사용될 수 있으며, 직장 투여를 위해 좌제의 형태 또는 비경구(폐하 포함) 사용을 위한 무균 주사 용액 형태이다. 단위 제형은 포장된 제제일 수 있으며, 포장은 바이알 또는 앰플들에 정제들, 캡슐들 및 분말들과 같은 개별 양들의 제제를 포함한다. 단위 제형은 또한 캡슐, 정제, 캐세이, 또는 로젠지 그 자체일 수 있으며 또는 포장된 형태의 이들의 임의의 적절한 수일 수 있다. 이러한 단위 제형들은 사용되는 의도된 일일 복용 범위에 걸맞는 임의의 적합한 효과적인 양의 활성 성분들을 포함할 수 있다. 제형 당 0.1 내지 1000 밀리그램들의 활성 성분을 포함하는 제형들은 대표적인 단위 제형들을 제공한다. 일부 실시태양들에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일당 1 mg 내지 800 mg, 1일당 1 mg 내지 600 mg, 1일당 1 mg 내지 400 mg, 1일당 1 mg 내지 200 mg 또는 1일당 1 mg 내지 100 mg의 투여량으로 투여된다. 제형들은 활성 구성요소로서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 치료적으로 유용한 조성물들에서 활성 화합물의 양은 적절한 투여량이 얻어질 수 있게 충분해야 한다. | | | | | |
| [0054] | 비강내 제형들을 포함하는 기도에 투여하도록 의도된 제형들에서, 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 분무 건조 또는 원자화(micronisation)와 같은 당업계에 알려진 수단에 의해 얻어질 수 있다. 기도로의 투여는 용액들 또는 혼탁액들을 통상적인 수단, 예를 들어, 점적기, 피펫 또는 스프레이에 의해 비강으로 직접 적용함으로써 달성될 수 있다. 제형들은 단일 또는 다중 투여 제형으로 제공될 수 있다. 이는 예를 들어, 활성 성분이 가압 계측 용량 흡입제(pressurised metered dose inhaler) 또는 하이드로플루오로알칸(HFA) 추진제와 같은 적절한 추진제와 함께 가압 팩에 의해 제공되는 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있다. 추진제를 사용하지 않는 건조 분말 흡입제 및 분무기들 또한 사용될 수 있다. | | | | | |
| [0055] | 주사 용도에 적합한 약학적 형태들은 무균 주사 용액들 또는 분산액들, 및 무균 주사 용액들의 즉석 제조를 위한 무균 분말들을 포함한다. 이들은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며 산화 및 박테리아 또는 곰팡이와 같은 미생물들의 오염 작용으로부터 보존될 수 있다. 주사 용도에 적합한 약학적 형태들은 정맥내, 근육내, 뇌내, 척수강내, 경막외 주사 또는 투입을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 전달될 수 있다. | | | | | |

- [0056] 필요한 경우, 활성 성분들의 서방성 방출을 부여하기에 적합한 제형들이 사용될 수 있다.
- [0057] 약학적으로 허용가능한 염들의 예들은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄과 같은 약학적으로 허용가능한 양이온들의 염들; 염산, 오르토인산, 황산, 인산, 질산, 탄산, 봉산, 설파믹산 및 브롬화수소산과 같은 약학적으로 허용가능한 무기산들의 산 첨가 염들; 또는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시 말레산, 푸마르산, 시트르산, 락트산, 점액산, 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄솔폰산, 트리할로메탄솔폰산, 톨루엔솔폰산, 벤젠솔폰산, 이세티온산, 살리실산, 설파닐산, 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산, 아스코르브산, 밸레산 및 오로트산과 같은 약학적으로 허용가능한 유기산들의 염들을 포함한다. 아민 그룹들의 염들은 또한 아미노 질소 원자가 알킬, 알켄일, 알카인일 또는 아랄킬 모이어티와 같은 적절한 유기 그룹을 가지는 4차 암모늄 염들을 포함할 수 있다.
- [0058] 일부 실시태양들에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸을 (전체 내용이 본 발명에 참조로 포함되는) WO2009/143571에서 개시된 이의 비스-디하이드로젠포스페이트 및/또는 설페이트 염으로 제제화하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0059] 일부 실시태양들에서, 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 약물들 및 약학적 조합들은 약물 또는 약학적 조합의 사용을 위한 설명서와 함께 제공될 수 있다. 일부 실시태양들에서, 정해진 응용들에서 본 발명의 방법들 및 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용은 설명서의 용도를 추가로 포함할 수 있다.
- [0060] 이들 실시태양들에서, 설명서들은 환자 또는 의사에게 예를 들어, 약물, 조합 또는 방법이 의도된 응용에 어떻게 적용되는지를 지시하도록 하기 위해 특정 투여 요법, 투여 방식, 또는 다른 것들을 지시할 수 있다. 예를 들어, 이미 존재하는 또는 내재하는 천식 또는 COPD의 증상들의 치료 또는 경감에서, 설명서들은 약물 또는 조합을 사용하는 법, 또는 방법을 수행하는 법을 지시할 수 있다. 이미 존재하는 또는 내재하는 천식 또는 COPD의 악화 발생률의 감소 또는 악화의 예방에서, 설명서들은 약물 또는 조합을 사용하는 법, 또는 방법을 수행하는 법을 지시할 수 있다. 이러한 설명서들은 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 천식 약물과 같은 다른 약물의 개별적, 동시적 또는 순차적 투여를 지시할 수 있다.
- [0061] 본 발명에서 사용된 "대상"은 증상들 또는 악화들의 치료, 경감, 예방 또는 감소가 요구되는 임의의 대상, 바람직하게는 척추동물 대상, 및 보다 더 바람직하게는 포유류 대상을 의미한다. 일반적으로 대상은 천식 또는 COPD에 대한 소인을 가진 또는 이미 존재하는 천식 또는 COPD를 가진 인간이다.
- [0062] 본 발명에서 사용된 천식 또는 COPD의 "증상들"은 감소된 폐 기능(감소된 폐 부피 포함), 기침, 천명, 혈떡임 및 기도 괴사와 같은 증상들을 의미한다.
- [0063] 본 발명에서 사용된 증상의 "경감"은 증상의 심각성 또는 빈도의 감소 또는 둘 다를 의미한다.
- [0064] 본 발명에서 사용된 천식 또는 COPD의 "악화"는 자극의 부존재에서는 일어나지 않았을 이상 또는 질병에 대해 자극이 가지는 효과를 의미한다. 이러한 악화의 예들은 보다 심각한 증상들과 같은 보다 빈번한 발생 및 높아진 발생이다.
- [0065] **실시예들**
- [0066] 본 발명은 이하 실시예들을 참조하여 제한 없이 서술될 것이다.
- [0067] **실시예 1**
- [0068] 실험적 리노바이러스 면역성 검사 모델(challenge model)에서 경구 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸의 예방 효과를 측정하기 위한 임상 2상(phase II) 이중맹검, 위약 통제 연구
- [0069] 연구의 설계는 위약 통제된(placebo-controlled), 이중 맹검(double-blind), 무작위화된, 유사군(parallel group) 임상 시험이었다. 연구의 목적은 25mg, 100mg 또는 400mg 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-피페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸을 하루 두 번씩 투여하여 10일간의 효과, 안정성 및 약물동태학을 측정하는 것이었다. 실험적 HRV 감염(바이러스 면역성 검사 설계) 예방에 대해 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리

다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸의 효과를 구체적으로 평가하였다.

[0070] 연구에서 41명의 건강한 남성 지원자들을 등록하였다. 활성물질의 투여 수준은 25mg, 100mg 및 400mg이었으며 투여량들은 25mg, 100mg 및 200mg의 경구 캡슐들로 투여되었다.

[0071] 활성물질 또는 위약의 1일 2회 투여를 2일부터 6일까지 실시하였으며 이후 7일 아침에 1회 투여하였다. 대상들은 0일째에 저녁 투여 후 대략 1 내지 2시간에서 면역성 검사 바이러스(HRV39)로 접종하였다.

[0072] 바이러스 로드(load)의 측정을 위해 비강 세척(nasal wash) 샘플들을 채취하였다. 상부 기도 병(upper respiratory tract illness) 증상들의 자가 및 의사로부터 보고된 측정들을 수행하였다.

[0073] 항-HRV 항체들의 측정 및 혈청 및 혈장에서 활성 및 대사물질들의 혈장 농도의 분석을 위해 혈액 샘플들을 채취하였다. 비강 분비물들의 점액 무게를 측정하였다. 피셔의 정확 검정법(Fisher's Exact Test)을 이용하여 감염의 발생을 위약 및 활성물질의 각각의 투여 수준 사이에서 비교하였다. 치료에 대해 고정된 효과를 갖는 분산 모델 분석을 이용하여 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및 배양 데이터들로부터 유래한 효과 변수들을 위약 및 활성물질의 각 투여 수준 사이에서 비교하였다. 이러한 연구는 예방적으로 사용되는 경우 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-페리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸이 투여량-연관된 방식으로 대상들의 HRV39 감염 발생을 감소시킨다는 것을 증명한다. 1일 내지 6일 사이에서 HRV 바이러스 로드($AUC_{\text{배양}}$ 및 AUC_{PCR}) 및 최고 바이러스 로드에서 위약에 대해 투여량-연관된 차이가 있었다. 400mg 하루 두 번 투여 수준에서 위약과 비교하여 이들 차이들은 통계적으로 중요하다. 배양 결과들은 도 1에 나타난다.

0074] 실시예 2

[0075] 인간 기도의 상피 조직에 대한 인간 세포 유래 조직 배양 모델(EpiAirway™ system)

[0076] EpiAirway™ 시스템(MatTek Corporation, Ashland, MA)은 인간 세포 유래이며, 완전히 분화되고, 분비성인 3차원 조직 배양 모델이다. EpiAirway™ 시스템은 인비트로 미소다공성막 상에 배양된 비-불멸화되고, 인간-유래된 기관/기관지 상피 세포들로 구성되어 있다. 제 1 세포들은 인간 기도의 상피 조직을 매우 얇은 의사-총상화된 고도로 분화된 조직 배양 모델을 형성한다. 배양된 조직의 조직학적 단면은 의사-총상화된, 정상 인간 세기관지와 유사한 점막 섬모 표현형을 알려준다(Sheasgreen, J.K.M., et al., The Toxicologist(1999) 48 (1-S):Abstract#594). 정단 표면(apical surface)에서 상피는 기능성 섬모와 함께 잘 분화된다. EpiAirway™ 시스템은 또한 기능성 밀착 연접(functional tight junctions)에 의해 부여된 상피 전기 저항의 성장을 포함하는 본래 기관/기관지 상피와 유사한 장벽 특성들을 나타낸다.

[0077] MatTek의 EpiAirway 인비트로 인간 기관/기관지 조직 등가물들은 병든 개인들의 기도 상피로부터 제조될 수 있다(Hayden. P. J., Jackson, Jr., G.R., Bolmarcich, J., and Klausner, M. atTek Corporation, Ashland, MA. Presented at American Thoracic Society Meeting, May (2009)). 이들 조직들은 동물 모델들이 제공할 수 없는 중요하고 독특한 속성을 제공하는 천식 및 COPD의 훌륭한 인비트로 인간 모델들이며, 인간의 개인별 변동성 및 유전적 인자들을 설명하는 능력 및 천식 및 COPD 악화의 인간 바이러스 유발의 메커니즘들을 측정하는 수단을 포함한다.

[0078] 제 1 세포들이 그 위에서 배양되는 미소다공성막들은 세포 배양 플레이트들의 웰들 내부에 위치한 삽입부를 상에서 발견될 수 있다. 기체-액체 계면(ALI)에서 층상화된 세포들은 막들 상에서 자란다. 세포 성장은 웰로의 분석 매질의 첨가에 의해 유지된다. 배양 과정의 특정 시점에서 모든 액체가 조직의 정단(상부) 표면으로부터 제거된 다음 MatTek 상표가 붙은 분석 미디어와 접촉한 상태로 남아있는 기저(바닥) 표면을 통해서만 조직들에 영양분을 공급한다. 따라서, 조직들은 부분적으로 공기에 노출된다. 리노바이러스가 기도 도처의 상피 세포들에 부착함으로써 감염을 시작하기 때문에 바이러스는 공기를 통한 HRV로의 기도 노출을 흉내내기 위해 조직의 정단 표면에 첨가될 수 있다. 화합물의 항바이러스 활성은 조직의 기저 표면과 접촉한 분석 미디어로의 첨가를 통해 측정될 수 있다.

[0079] EpiAirway™ 시스템을 이용하여 수행된 수량 감소 분석

[0080] 바이러스 역가(EC₅₀)의 50% 감소를 제공하는 테스트 화합물의 농도를 측정하기 위해 EpiAirway™ 시스템에서 HRV 혈청형 14에 대한 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-페리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 유리

염기의 항바이러스 활성을 바이러스 수량 감소 분석을 사용하여 측정하였다.

- [0081] EpiAirwayTM 시스템(MatTek Corporation, Ashland, MA; catalogue number AIR-196-HTS)의 96-웰 플레이트는 제조사의 프로토콜(EpiAirway HTS-96 사용 프로토콜)에 따라 평형을 맞추었다. 요약하면, EpiAirwayTM 무혈청 미디어(MatTek Corporation; catalogue number AIR-100-MM-ASY) 250 μL를 미디어를 조직의 기저 표면에 접촉하게 해주는 공급 트레이에 첨가하였다. 플레이트를 습한 5% CO₂ 대기(산요 MCO-17AIC 배양기; Quantum Scientific, Milton, Australia)에서 37°C에서 적어도 18시간 동안 배양하였다. 이후 분석 미디어를 각 웰로부터 제거하였다. 분석 미디어에서 0.09 ng/mL 내지 1.14 μg/mL(0.24 nM 내지 2.98 μM) 범위의 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 유리 염기의 9개 농도들을 단계 희석에 의해 제조한 다음 각각의 250 μL를 개별적으로 각 웰의 막의 기저 표면에 첨가하였다. 음성 대조군(250 μL 분석 미디어)을 음성 대조군 웰들의 각각에 첨가하였다. 분석 플레이트들을 습한 5% CO₂ 대기에서 33°C로 하룻밤 동안 배양하였다.
- [0082] 이후 EpiAirwayTM 시스템에서 조직의 정단 표면을 웰당 HRV 14의 1.8×10^5 pfu(150 μL)로 접종하였다. 분석 플레이트들을 습한 5% CO₂ 대기의 33°C에서 8시간 동안 배양한 다음 각 웰의 조직의 정단 표면으로부터 미디어의 125 μL를 제거하였다. 샘플들을 바이러스 수량 감소 분석에 의해 정량화하기 전에 -80°C에서 보관하였다.
- [0083] EpiAirwayTM 시스템으로부터의 바이러스 역가의 정량화
- [0084] 웰당 1.0×10^4 세포 농도의 분석 미디어의 200 μL에서 HeLa Ohio 세포들을 96 웰 플레이트들(코닝; catalogue number 3595)에 심은 다음 습한 5% CO₂ 대기의 37°C에서 하룻밤 동안 배양하였다. 이 배양 기간 이후, 세포들은 대략 50%가 융합성이었다.
- [0085] EpiAirwayTM 시스템의 각 웰의 조직의 정단 표면으로부터 수확된 바이러스 샘플들 중, 분석 미디어에서 각각의 10 μL를 1 : 100 희석하였다. 새로운 분석 플레이트에서 각 희석의 10 μL의 부피를 7개의 웰들의 각각에 첨가한 다음 이들을 플레이트에 걸쳐 3배 단계 희석하여, 총 12개의 다른 바이러스 샘플 농도들을 만들었다. 12개의 웰들은 분석 미디어를 단독(즉, 바이러스 없음)으로 포함하였으며 대조군으로서 역할하였다. 플레이트들을 습한 5% CO₂ 대기의 33°C에서 세포 변성 효과(CPE)의 진전이 허용되는 시간인 5일 동안 배양하였다.
- [0086] 세포 단일층의 바이러스-유도된 CPE는 시작적으로 점수화되었으며 리드-민츠(Reed-Muench)의 방법을 사용하여 바이러스 혼탁액의 TCID₅₀을 측정하였다(Reed, L.J. and Muench, H., Am. J. Hyg. (1938) 27: 493-7).
- [0087] 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 유리 염기에 대한 최종 TCID₅₀ 값을 음성 대조군 TCID₅₀ 값의 백분율로 표현하였다.
- [0088] 도 2는 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 유리 염기들이 정상 도너들(570 ng/mL, 190 ng/mL)로부터 유래한 조직 및 천식 도너들(1000 ng/mL, 330 ng/mL) 및 COPD 도너들(1000 ng/mL, 330 ng/mL)로부터 유래한 조직에서 범위 200-1000 ng/mL의 농도에서 전염성 바이러스 역가를 감소시킬 수 있다는 것을 나타내는 예비 결과들(n=1)을 보여준다. EC₅₀ 측정은 진행 중이며 값들은 비선형 회귀에 의한 음성 대조군 값 결과들의 백분율로부터 계산될 것이다.
- [0089] 실시예 3
- [0090] 인간 리노바이러스 감염 증상을 보이는 천식 성인들에서 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸의 2회 투여량 수준들의 다발성 임상 2상(phase II), 무작위, 이중맹검, 위약 통제된, 평행-암(Parallel-Arm) 연구
- [0091] 연구 집단은 적어도 선발 2년 전에 안정적인 온화 내지 보통의 천식을 미리 진단받고, 등록 90일 이전에 미리 선발된, 추정되는 인간 리노바이러스(HRV) 증상들을 나타내는 229-400명의 18 - 70세 남성 및 여성 샘플 규모를 포함한다. 대상들은 위약 또는 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-피리다진-3-일)-페페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸의 2회 투여 중 1회 투여를 위해 무작위로 추출하였다(1 : 1 : 1).
- [0092] 확인되고 미리 선발된 천식 환자들은 증상을 보이는 추정적 HRV 감염 발병의 24시간 이내에 병원으로 보내지게

될 것이다. 적격 대상들을 무작위로 추출하여 위약 또는 활성 성분의 800mg의 총 일일 투여량(400mg을 1일 2회)을 이용하여 6일 치료하고 28일까지 추가적으로 병원에 보냈다.

[0093] 이 연구에서 제 1 종료점 및 논리적 근거는 위약 및 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-파리다진-3-일)-파페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 사이에서의 3일째의 위스콘신 상부 호흡기 증상 조사-21(Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21)(WURSS-21) 심각성 점수(Walter, M.J.. el. al., Eur Resp J (2008) 32:1548-1554)의 평균차(mean difference)에 기초하였다. 모든 대상들은 WURSS-21 감기 증상 스케일을 14일 동안 매일 완료하였다. 환자들은 그들의 일반적인 지시들에 따른 천식 약물들 유지를 지속하였으며 모든 투여 경우들의 투여량 및 시간과 같은 약물 세부사항들을 수첩 카드에 기록하였다. 수첩 카드는 또한 단시간 작용 베타 효현체들과 같은 천식 완화 약물들의 사용을 기록하는데 이용되었다.

[0094] 제 2 종료점들은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않는다: (1) 바이러스적으로 유도된 천식 악화에 대한 폐기능의 측정으로서 1일부터 14일까지의 최대 호기 유속(PEF)의 최대 평균 백분율 감소; (2) 바이러스적으로 유도된 천식 악화에 대한 폐기능의 측정으로서 병원 방문에서 기록된 1초간 노력성 호기량(FEV₁); 및 (3) 근본적인 천식, 조절 정도의 측정으로서 천식 조절 설문(ACQ-5), 및 삶의 질에 대한 천식의 현재 수준의 영향에 대한 천식 환자의 삶의 질 설문(AQLQS) 점수들.

[0095] 바이러스학 연구를 위해 모든 대상들로부터 비강 면봉들을 수집하였다. 주요 바이러스학 종료점들은 임의 지점에서의 HRV에 대한 PCR 양성 샘플들의 발생, 2-4일에 걸친 양성 바이러스 배양의 발생 및 비강 면봉들로부터의 AUC 바이러스 로드를 포함한다. 3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-파리다진-3-일)-파페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸에 대한 면역성 검사 연구는 바이러스 로드에 대한 명확한 투여량 반응을 나타내었다.

0096] 실시예 4

표 1

캡슐 제형들

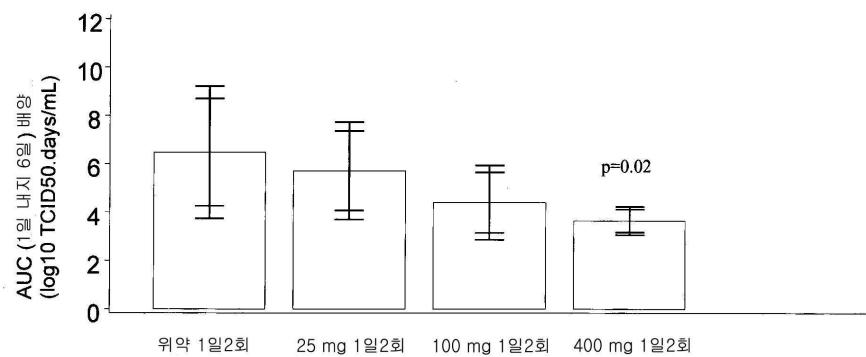
구성요소	캡슐 1 (25mg 활성물질) 양 (%w/w)	캡슐 2 (100mg 활성물질) (%w/w)	캡슐 3 (200mg 활성물질) (%w/w)
3-에톡시-6-{2-[1-(6-메틸-파리다진-3-일)-파페리딘-4-일]-에톡시}-벤조[d]아이소옥사졸 bis-디하이드로젠포스페이트 염 (1:2)	5%	28%	68%
글루코오스, 무수	95%	72%	32%

[0098] 본 명세서와 다음 청구항 전체에서, 내용이 달리 필요로 하지 않는 한, "포함한다" 및 이의 변형은 상기한 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 포함하나 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0099] 임의의 선행 공개공보(또는 이로부터 유추된 정보) 또는 공지된 임의의 내용에 대한 본 명세서에서의 참조는 선행 공개공보(또는 이로부터 유추된 정보) 또는 공지된 내용의 본 명세서와 관련된 시도의 분야에서 공통된 일반적인 지식의 일부를 형성하지 않으며, 이에 대한 인정 또는 승인 또는 임의의 형태의 제안으로 해석해서는 안 된다.

도면

도면1



도면2

