



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0054444  
(43) 공개일자 2023년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/426 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/426 (2013.01)  
A61P 11/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7009717  
(22) 출원일자(국제) 2021년08월20일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년03월21일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/073133  
(87) 국제공개번호 WO 2022/038261  
국제공개일자 2022년02월24일  
(30) 우선권주장  
20382764.7 2020년08월21일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
팔로바이오파마, 에스.엘.  
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 1  
플란타 4 32 아베니다 어니스트 루치 3 테크노캠  
퍼스 마타로  
(72) 발명자  
카스트로-팔로미노 라리아 줄리오  
스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어  
니스트 루치 32  
까마초 고메즈 주안  
스페인 이-31001 나바라 팜플로나 5-이 61 에스타  
페타  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
유미특허법인

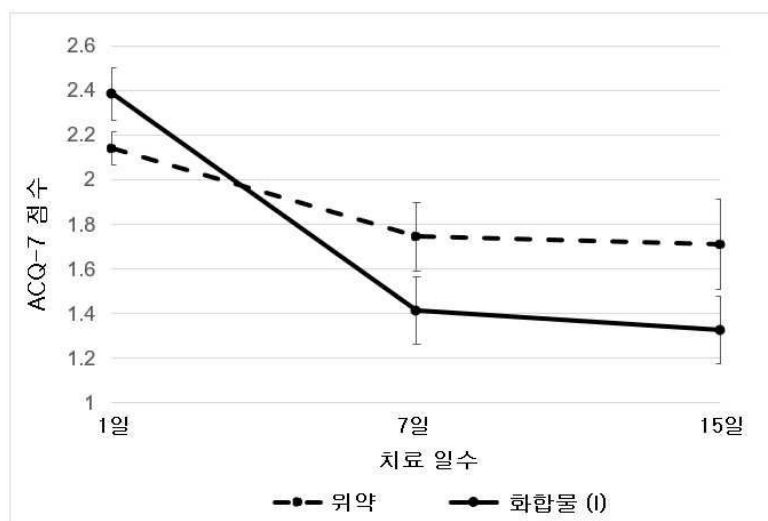
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **호흡기 질환 치료에 사용하기 위한 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산 및 이의 유도체**

(57) 요약

본 발명은 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 공-결정, 및 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 특히 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한 상기한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 특히 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어 상기한 화합물의 용도, 및 상기 화합물을 투여함으로써 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 특히 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

**A61P 11/06** (2018.01)

(72) 발명자

**카스트로-팔로미노 라리아 나호미**

스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니  
스트 루치 32

**아리오사 알바레즈 알리나**

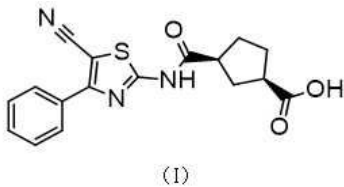
스페인 이-08013 바르셀로나 로저 데 플로르 148

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에서 화합물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는 호흡기 질환의 치료에 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물:



**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 호산구성 호흡기 질환이 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 알레르기성 천식이 경미한 천식, 중등도의 천식 및 중증의 천식으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 경로를 통해 투여되는, 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회 또는 1일 2회로 투여되는, 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회로 투여되는, 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 40 mg의 용량으로 투여되는, 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 20 mg의 용량으로 투여되는, 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 말초혈 호산구 수준을 베이스라인 대비 5%-30% 낮추는, 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 최저 FEV1을 110-200 mL 높이는, 화합물.

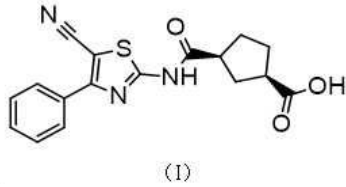
**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)이 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정, 및 부테소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 모메타손과 같은 코르티코스테로이드; 살메테롤 및 포르모테롤과 같은 기관지확장제; 두필루말, 레슬리주말, 메폴리주말, 이마티닙, 레브리키주말, AK002, 벤탈리주말, 트랄로키누

맵으로부터 선택되는 생물제제; 및 피르페니돈 및 닌테다닙과 같은 항-섬유증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 조합 산물로 존재하는, 화합물.

**청구항 12**

치료 전 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 화합물을 치료학적 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는 호흡기 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한 식 (I)의 화합물의 용도:



**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 호산구성 호흡기 질환이 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염으로부터 선택되는, 용도.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 알레르기성 천식이 경미한 천식, 중등도의 천식 및 중증의 천식으로부터 선택되는, 용도.

**청구항 15**

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 경로를 통해 투여되는, 용도.

**청구항 16**

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회 또는 1일 2회로 투여되는, 용도.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회로 투여되는, 용도.

**청구항 18**

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 40 mg의 용량으로 투여되는, 용도.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 20 mg의 용량으로 투여되는, 용도.

**청구항 20**

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 말초혈 호산구 수준을 베이스라인 대비 5%-30% 낮추는, 용도.

**청구항 21**

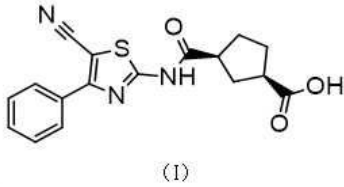
제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 최저 FEV1을 110-200 mL 높이는, 용도.

**청구항 22**

제12항에 있어서, 상기 화합물 (I)이 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정, 및 부데소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 모메타손과 같은 코르티코스테로이드; 살메테롤 및 포르모테롤과 같은 기관지확장제; 두필루맵, 레슬리주맵, 메폴리주맵, 이마티닙, 레브리키주맵, AK002, 벤칼리주맵, 트랄로키누맵으로부터 선택되는 생물제제; 및 피르페니돈 및 닌테다닙과 같은 항-섬유증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 조합 산물로 존재하는, 용도.

**청구항 23**

개체에 식 (I)의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 치료 전 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 호흡기 질환을 치료하는 방법:



**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 호산구성 호흡기 질환이 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 알레르기성 천식이 경미한 천식, 중등도의 천식 및 중증의 천식으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 26**

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 경로를 통해 투여되는, 방법.

**청구항 27**

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회 또는 1일 2회로 투여되는, 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 화합물이 1일 1회로 투여되는, 방법.

**청구항 29**

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 40 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 화합물이 5 - 20 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 31**

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 말초혈 호산구 수준을 베이스라인 대비 5%-30% 낮추는, 방법.

**청구항 32**

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여가 최저 FEV1을 110-200 mL 높이는, 방법.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)이 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정, 및 부테소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 모메타손과 같은 코르티코스테로이드; 살메테롤 및 포르모테롤과 같은 기관지확장제; 두필루맙, 레슬리주맙, 메폴리주맙, 이마티닙, 레브리키주맙, AK002, 벤탈리주맙, 트랄로키누맙으로부터 선택되는 생물제제; 및 피르페니돈 및 닌테다닙과 같은 항-섬유증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 조합 산물로 존재하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

- [0001] 본 발명은 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 특히알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한, (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 공결정, 및 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0002] 본 발명의 다른 과제는 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에 식 (I)의 화합물을 투여하거나 또는 식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 조합 산물을 투여함으로써, 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

**배경기술**

- [0003] 호산구 증가증은 때때로 특히 천식, COPD, 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환과 관련있는 병태이다. 이들 질환 다수는 호산구 및 조장하는 세포 집단일 수 있는 림프구와 같은 기타 면역 세포를 모두 표적으로 하는 코르티코스테로이드 (국소 또는 전신성)로 치료한다 (Kuang, F. L, *Approach to Patients with Eosinophilia*, Med Clin N Am 104 (2020) 1-14).
- [0004] 구체적으로, 혈중 호산구는 특정 개체에서 천식 및 COPD 표현형의 특징인 기도 염증의 서로게이트 바이오마커로서 널리 언급되고 있다. 말초혈 세포에서 동시에 호산구 증가증의 측정이 기관지 및/또는 폐염증에 대한 잠재적인 서로게이트 마커로서 최근 수년간 조사되어 왔다. 대부분의 연구들에서 혈중 호산구 수치 300 cell/ $\mu$ l가 천식 환자를 호산구성 천식으로 분류하는 컷오프로 간주된다 (Kostikas, K et al, *Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD*, Curr Drug Targets. 2018 Dec; 19(16): 1882-1896).
- [0005] 현재, 호산구-표적 요법들이 질병 발작 (disease flare)을 줄이는 것으로 입증되어 있으며, 이중 일부는 중증 호산구성 천식 및 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증에 대해 정부 기관으로부터 승인을 받았다. 이러한 요법은 단일클론 항체와 같은 생물학적 제제의 사용을 수반한다. 몇몇 소분자 약물도 다양한 호산구-관련 병태들에서 평가 중에 있다 (Klion, A. D et al, *Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease*, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2020.15:179-209).
- [0006] 호산구 증가증은 광범위하게 차별적이지만, 대체적으로 집단에서 천식의 빈도로 인해 천식으로 인한 이차적인 혈중 호산구 증가증이 일반적이다. 조직 호산구는 호산구성 위장 장애 및 천식과 같은 질환들에서 통제되지 않는 아토피성 염증으로 말단-장기 섬유증 및 손상에 기여하는 것으로 보인다. 아토피 질환에서 흔히 보이는 소견은 경도 내지 중등도의 말초 호산구 증가증이지만, 아토피 장애에서 호산구는 전형적으로 아토피 장애에 주로 영향을 받는 조직 이외의 다른 조직에는 침투하지 않는다. 말초혈 호산구 수치는 일부 아토피 장애에서 질병 활성과 연관성이 있을 수 있는 바이오마커로서 잠재적으로 이용가능하다는 증거들이 많아지고 있다 (Cafone, J et al, *The Role of Eosinophils in Immunotherapy*, Current Allergy and Asthma Reports (2020) 20:1).
- [0007] 천식
- [0008] 천식은 통상적으로 만성적인 기도 염증을 특징으로 하는 이질적인 질환이다. 이는 다양한 기도 흐름 제한과 더불어 강도 및 경시적으로 다양한 천명, 숨가쁨, 흉부 압박감 및 기침과 같은 호흡기 증상 병력으로 정의된다. 이러한 변화는 종종 알레르기원 또는 자극 물질에의 노출, 바이러스성 호흡기 감염, 운동 또는 날씨 변화와 같은 인자들에 의해 촉발된다.
- [0009] 알레르기성 천식에 대한 대안적인 치료법은 특이적인 면역요법을 기반으로 하며, 즉 민감성 감퇴 (hyposensitivity)를 유도하기 위해, 그래서 추후에 알레르기원에 다시 노출되었을 때 증상을 약화시키기 위해, 알레르기원을 용량을 높이면서 반복 투여하는 것이다. 면역요법의 효능은 환자들에서 제한적이고 매우 가변적인 것으로 알려져 있다.
- [0010] 알레르기성 천식에 대한 또 다른 대안적인 치료법은 대부분의 경우에 비경구/정맥내로 투여되는 단일클론 항체와 같은 생물제제를 사용하는 것이다. 항체 자체는 단백질이므로, 이를 제공하면 때때로 알레르기 반응 또는 이것이 표적으로 하는 항원과 관련한 기타 부작용과 같은 현상을 유발한다. 아울러, 이는 비싸고 투약 및 관리가 복잡할 수 있으며, 전세계적으로 널리 이용하기 어렵다.
- [0011] 최근, 통제되지 않은 천식을 치료하기 위해 승인된 항체들 중 하나가 레슬리주맙 (reslizumab)으로, 이것은 중등도 내지 중증의 호산구성 천식을 치료하기 위한 항-IL15 항체이다 (통상적으로 코르티코스테로이드 또는 다른

약물과 함께 사용됨). 레슬리주맵은 호산구의 증식 및/또는 생산을 차단한다. 특허 출원 W02016/040007 A1은 혈중 호산구 수치가 높은 (>400 세포/ $\mu\text{l}$ ) 천식 환자에 대한 치료법을 개시하고 있는데, 항체의 효능이 베이스라인 혈중 호산구 수준과 연관성이 있음을 보여준다 (< 400 세포/ $\mu\text{l}$ 는 통계학적으로 유의한 효과를 나타내지 않음).

- [0012] 최근 승인된 또 다른 항체는 인터루킨-4 (IL-4) 수용체 알파 길항제인 두필루맵 (dupilumab)이다. 이것은, IL-4 및 IL-13 수용체 복합체가 공유하는, UL-4 수용체 알파 서브유닛에 특이적으로 결합함으로써, IL-4 및 인터루킨-13 (IL-13) 신호전달을 저해하는 면역글로불린 G4 서브클래스의 인간 단일클론 항체이다. 그러나, 호산구를 표적으로 하는 다른 생물제제들과는 달리, 두필루맵의 효과는  $\geq 300$  세포/ $\mu\text{l}$ 인 환자 하위군에서만 관찰되었을 뿐 아니라, 심각한 악화에 대한 수치적 및/또는 유의한 감소 및 FEV1 및 환자 보고 결과에서의 개선이 전체 집단뿐 아니라 호산구 수치가 <300 세포/ $\mu\text{l}$ 인 하위군에서도 관찰되었다 (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Curr Drug Targets. 2018;19(16):1882-1896).
- [0013] 관련한 소분자인 테오필린은 60년 이상 천식 치료에 사용되어 온 크산틴-유도체로서, 기관지 확장에 필요한 용량에서 심각한 부작용을 나타낸다. 테오필린은 약한, 비-선택적인 아데노신 길항제이며, 아울러 여러가지 포스포다이에스테라제 계열의 저해제이다. 따라서, 낮은 치료학적 지수를 나타내며, 약물 수준을 면밀히 모니터링하여야 한다 (Scheiff A. B. et al, 2-Amino-5-benzoyl-4-phenylthiazoles: Development of potent and selective adenosine A1 receptor antagonists, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 2195-2203).
- [0014] 수종의 화합물 아데노신 A1 수용체 길항제는 선택적인 비-크산틴 유도체로서, 심부전 및 신장 기능부전의 징후와 관련하여 인간에서 임상 개발 단계에 이르렀지만, 어떤 것도 이러한 치료 효능을 검증하지 못하였다. 동일한 계열의 다른 화합물이 간 섬유증 / 지방증, 폐혈증, 신경퇴행성 및 운동 장애와 같은 기타 적응증들에 대해 제안되었지만 (이중 활성 길항작용  $A_{2A}$  /  $A_1$ 을 가진 화합물) 임상 개발 단계에는 도달하지 못하였다 (Giorg I et al, Adenosine A1 modulators: a patent update (2008 to present), Expert Opin. Ther. Patents (2013) 23(9)).
- [0015] L-97-1은 수년전 언급된 아데노신 A1 수용체 길항제이지만, 임상 개발 단계에 도달하지 못하였다. 이 화합물은 집 먼지 진드기 (HDM) 기회 감염 후 초기 및 후기 알레르기 반응뿐 아니라 히스타민 및 기도 염증에 대한 기관지 과반응성을 평가하기 위해 알레르기성 토끼 천식 모델에서 조사되었다. 이 실험에서, L-97-1은 HDM 기회 감염 후 단 최대 6시간 경과시 동물의 기관지폐포 세척액 (BALF)에서 호산구 수치를 감소시켰다 (Nadeem A. et al, Adenosine A1 receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation, European Journal of Pharmacology 551 (2006) 116-124). 그러나, 이 문헌에 L-97-01이 혈중 호산구 수준을 낮출 수 있는 가능성에 대해서는 언급되거나 또는 제시되어 있지 않다.
- [0016] COPD
- [0017] 호산성 기도 염증을 가진 환자 일부에는 관련 있을 수 있는 다른 만성 폐 질환, 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)이 존재한다. 2종의 관찰 연구에서, 혈중 호산구 수치는 객담 호산구 수치 상승과 관련 있는 COPD 악화 및 프레드니솔론에 대한 양성 반응에 대한 주목할만한 바이오마커인 것으로 확인되었다 (Pavord, I. D., Blood Eosinophil-directed Management of Airway Disease: The Past, Present and Future, AJRCCM Articles in Press. Published May 01, 2020).
- [0018] 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 경우 국제 진단 및 치료 지침에는 알레르기 치료에 대한 권고가 첨부되어 있지 않다. 이러한 권고 누락은 주로 COPD의 병인 및 결과에서 아토피 역할에 대한 지식이 부족하기 때문이다. 그럼에도 불구하고, COPD 환자의 약 18%가 아토피이고 아토피가 COPD에 대한 잠재적인 발병 위험 인자인 것으로 보고되고 있다. 따라서, 아토피와 COPD 간의 연관성 및 질환 결과에 있어 이의 중요성을 탐구하는데 있어 관심이 증가하고 있다.
- [0019] 만성 폐쇄성 폐 질환에 대한 유럽 호흡기 학회 (EUROSCOP)에서는 COPD 흡연 환자의 폐 기능 저하에 대해 흡입용 부데소니드를 이용한 3년 치료 효과를 평가하기 위해 대규모 다기관 실험을 수행하였으며, COPD 환자에 아토피가 존재하고 호흡기 증상의 높은 유병률 및 발생률과 관련성이 있는 것으로 결론 내렸다. 이 실험에서는, 아토피 상태가 COPD에 대한 일상적인 관리에서 배제되어서는 안되는 것으로, 언급되었다 (Fattahi, F. et al, Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study, Respiratory Research 2013, 14:10).
- [0020] 특허 출원 US2015/0104447 A1은 IL5-수용체  $\alpha$ -사슬을 표적으로 하는 인간화된, 비-푸코실화된, 단일클론 항체로서 벤랄리주맵 (Benralizumab)을 개시하고 있다. 벤랄리주맵은 활성화된 자연-살상 세포에 의해 유발된 호산

구의 세포자살을 통해 항체-의존적인, 세포-매개 세포독성으로 호산구를 고갈시킨다.

- [0021] 베이스라인 객담 호산구가 ( $\geq 3\%$ ) 상승한 COPD 환자를 대상으로 항-IL5R 항체로서 벤랄리주맵을 이용한 초기 실험에서, 악화율, SGRQ-C 및 자가-관리 만성 호흡기 질문지 (CRQ-SAS) 점수 및 FEV1에서 수치 개선이 입증되었지만, 이러한 개선은 통계적으로 유의한 것은 아니었다 (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Current Drug Targets, 2018, 19, 1882-1896).
- [0022] 마찬가지로, 메폴리주맵 (mepolizumab)은 또 다른 항-IL-5 단일클론 항체로서, 베이스라인 호산구 수치가 상승한 COPD 환자에서 위약과 비교해 객담 및 혈액에서 호산구 수치를 현저하게 낮추지만, 이러한 변화가 재차 폐 기능 매개변수, 악화율 및 건강 관련 삶의 질 측면에서 유의한 군들 간의 차이로 이어지진 않았다 (Kostikas K. et al, Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD, Current Drug Targets, 2018, 19, 1882-1896).
- [0023] 소분자로서 로플루밀라스트는 장기간 작용하는 경구 PDE-4 저해제이며, 호산구 및 호중구에 의해 발생된 염증, 기도 리모델링 및 기관지 수축에 유의한 효과를 나타내었으며, COPD 및 천식 환자를 치료하는데 양호한 성과를 달성하였다 (Zhang X. et al, Pharmacological mechanism of roflumilast in the treatment of asthma-COPD overlap, Drug Des Devel Ther. 2018; 12: 2371-2379).
- [0024] 경구 투여된 로플루밀라스트 (Roflumilast)의 항-염증성 잠재성을 평가하기 위한 연구에서, 브라운 노르웨이 랫의 기관지폐포 세척액에서 항원 유발된 세포 침윤, 총 단백질 TNF  $\alpha$  농도를 확인하였다. 로플루밀라스트는 기관지폐포 세척액 (BALF) 호산구 증가증을 억제하고 리포폴리사카라이드(LPS)-유발된 순환성 TNF  $\alpha$ 를 랫에서 폐기한 바, 이는 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환을 치료하기 위한 잠재적인 새로운 약물인 것으로 시사되었다. 그러나, 재차, 로플루밀라스트가 혈중 호산구 수준을 낮출 가능성에 대해서는 언급된 바 없다 (BUNDSCHUH D. S. et al, In Vivo Efficacy in Airway Disease Models of Roflumilast, a Novel Orally Active PDE4 Inhibitor, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (JPET) 297:280-290, 2001).
- [0025] 그러나, ROBERT (Roflumilast Biopsy European Research Trial; NCT01509677) 연구에서, 객담 및 기관지 생검 샘플에서 호산구가 유의하게 감소하지만 혈중 호산구는 그렇지 않은 것으로 확인되었으며, 이는 폐 호산구 수치 조절을 통해서만 작용한다는 증거를 제시해준다 (Rabe K. F. et al, Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial, The Lancet: Respiratory Medicine, Volume 6, Issue 11, November 2018, Pages 827-836).
- [0026] IPF
- [0027] 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 간질성 폐 질환의 일군을 망라하며, 전 세계적으로 상당한 사망자들의 사망 요인이다. 객담 호산구 증가증과 특발성 폐 섬유증 간의 연관성에 대해 발표된 연구는 소수에 불과하다. 객담 호산구의 평균 %는 정상 개체 (0.3%;  $p < 0.001$ )와 비교해 IPF 환자 (2.1%)에서 더 높지만, COPD 환자에서는 수준이 비슷함을 보여주는 연구들이 있다. 게다가, 호산구성 양이온성 단백질은 정상 개체 (0.2 mg/ml)보다는 IPF (1.1 mg/ml)에서 더 높게, COPD (0.4 mg/ml)보다는 훨씬 더 높게 관찰되었으며, 이는 염증이 활성화된 상태이고 IPF와 기침 간에 연관성이 있을 수 있음을 시사한다. 다른 연구에 따르면, 호산구는 진행성 IPF에 중요하고, 비우호적인 결과와 연관성이 있는 것으로 발표되었다 (Eltboli O. et al, *Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease*, Expert Rev. Respir. Med. 7(1), (2013)).
- [0028] 알레르기성 비염
- [0029] 알레르기성 비염은 경미한 말초 호산구 증가증을 동반할 수 있다. 말초 호산구 증가증은 이 코호트에서 점막 질환 예측시 총 IgE 수준을 증가하였으며, 양성 예측율은 89%, 음성 예측율은 99%였다 (Cafone, J et al, *The Role of Eosinophils in Immunotherapy*, Current Allergy and Asthma Reports (2020) 20:1).
- [0030] 폐쇄성 수면 무호흡증
- [0031] 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)은 지속적인 호흡 시도에도 불구하고 수면 중에 호흡이 정지되는 반복적인 에피소드를 지칭한다. 임상적으로 OSA는 과도한 주간 졸음, 심각한 코골이 및 야간 저산소혈증을 특징으로 한다. 이 병태는 선진국의 경우 중년 남성의 약 4.0%, 중년 여성의 약 2.0%에서 발생하는 일반적인 수면 호흡 장애이다. 많은 연구들에서 OSA가 이환율 및 사망율의 증대된 요인인 것으로 입증되었으며, 주로 심혈관 및 뇌혈관 시스템에 영향을 미치는 심각한 건강상의 결과와 관련성이 있다. 알레르기성 비염 관련 염증이 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)의 중증도를 악화시킬 수 있음을 보여주는 연구들도 있다 (Gadi, G et al, *The prevalence of allergic*

*rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea*, Journal of Epidemiology and Global Health Volume 7, Issue 1, March 2017, Pages 37-44).

- [0032] 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 호흡기 질환에 대해 질환의 통제 및 이들 환자의 임상적인 상태와 삶의 질 개선을 보장하는, 단순 투여 공정으로 모두 달성되는, 효과적이고 안전한 치료법에 대한 의학적으로 미충족 된 요구가 존재하고 있다. 이를 위해, 경구 치료 및 최소 일일 투여량이 바람직한 대안인 것으로 보인다.
- [0033] 국제 특허 출원 WO 2009/044250 A1은 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체에 대한 길항제로서 5-시아노티아졸-2-일 아세트아미드 유도체 군, 및 이러한 아데노신 수용체에 대한 길항작용에 의해 완화되기 쉬운 병태 또는 질환을 치료하는데 있어 이의 용도를 개시하고 있다. 말초혈 호산구 수준이 상승한 개체에서 호흡기 질환을 치료하는 경우에 대해서는 WO 2009/044250 A1에 명확하게 언급되어 있지 않다.
- [0034] 전술한 내용을 고려해 전문가들은 생물제제 및 소분자가 강력하고 명백한 생화학적, 약리학적 및 임상적으로 유효한 특징뿐 아니라 이의 치료학적 성능을 제한하는 특징을 가지고 있으며, 함께 사용해 강력한 조합을 만들 수 있을 것으로 생각하게 되었다.
- [0035] 아울러, 수종의 화합물들이 후기 개발 단계에서 아마도 표현형-기반의 환자 선별 누락으로 인해 실패하였으므로, 환자 계층화가 성공적인 표적화된 접근법의 전제 조건인 것으로 인식되고 있다 (Franziska Roth-Walter et al, Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper, Allergy. 2019;74:432-448).
- [0036] 전술한 사항들을 모두 분석해보면, 소분자가 천식 및 COPD와 같이 복잡한 질환에서 특정 표적의 작용 기전에 미치는 영향을 예측하는 것은 불가능하다. 동물 모델에서 수득한 결과들은 결정적이지 않으며, 인간 집단에서 효과를 예측할 수 없으며, 환자가 부적절하거나 또는 비효율적으로 치료받지 않도록 환자를 필연적으로 계층화하는데에 대한 정보를 훨씬 적게 제공한다.
- [0037] 현재, 선택적인 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 리간드는 시판 허가된 바 없다. 아울러, 어떤 것도 특히 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환의 치료에 대해 인간 임상 실험으로 검사된 바 없다. 그러나, 몰로필린 (CAS Number 136199-02-5), 토나포필린 (CAS Number 340021-17-2) 또는 아덴트리 (CAS Number 166374-48-7)와 같은 몇몇 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제는 심혈관 및 만성 또는 급성 심부전 및 신장 기능부전과 같은 신장 적응증의 치료에 대해 인간에서 검사된 바 있다. 인지하는 한, 이러한 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제의 처치에 의해 발생하는 혈중 호산구에 대한 임의 효과 또는 부작용을 언급한 보고는 없는 실정이다.
- [0038] 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제, 훨씬 더 약한 식 (I)의 화합물을 이용한 치료가 혈중 호산구 수치를 현저하게 낮추거나 또는 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 천식과 같은 호흡기 질환을 앓고 있는 인간 개체에서 폐 기능을 현저하게 개선할 것임을 시사하는 최신 기술의 선례는 아직 없다.
- [0039] 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제 L-97-1을 이용한 치료가 알레르기 토끼의 기관지폐포 세척액에서 호산구를 낮춘다는 선례가 있지만 (Nadeem A. et al, Adenosine A<sub>1</sub> receptor antagonist versus montelukast on airway reactivity and inflammation, European Journal of Pharmacology 551 (2006) 116-124), 로플루밀라스트를 이용한 실험에서는 (Rabe K. F. et al, Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial, The Lancet: Respiratory Medicine, Volume 6, Issue 11, November 2018, Pages 827-836) 기관지폐포 세척액에서 호산구 감소가 혈중 호산구 감소를 반드시 내포하는 것은 아님을 명확하게 보여준다.
- [0040] 아울러, Nadeem A. 등은, 하나의 특정한 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제 (L-97-1)가 기관지폐포 세척액 (BALF)에서 호산구 수치를 낮추는 능력이 있음을 보여주었지만, L-97-1의 효과가 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제 전체 계열에도 적용할 수 있다는 추정에 대한 어떠한 이유도 전문가에게 제공하지 못하였다. 실제, 동일 논문에서는 몬테루카스트 (아데노신 A<sub>1</sub> 길항제가 아닌 루코트리엔 수용체 길항제임) 역시 BALF에서 호산구 수치를 낮출 수 있음을 발표하고 있으며, 이는 기관지폐포 세척액에서 호산구 수치 저하 능력이 반드시 아데노신 A<sub>1</sub> 길항작용과 관련 있는 것은 아님을 의미한다.

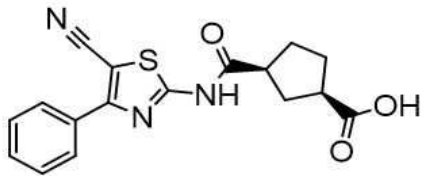
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0041] 본 발명자들은, 호흡기 질환, 특히 경도 내지 중등도의 알레르기 천식을 치료하는데 있어 화합물 (I)의 효능을 연구하였으며, 예상치 못하게도 화합물 (I)로 15일 실험으로 치료한 인간 개체에서 말초혈 호산구 수치의 유의한 감소, 및 최저 강제호기량 (최저 FEV1)과 대응되는 FEV1 AUC<sub>30min-23h 30min</sub>의 유의한 증가가, ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire-7) 점수 개선과 더불어, 달성된다는 것을 발견하였다. 이러한 개선은 특히 말초혈 호산구 수준이 상승한, 특히 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 환자에서 두드러진다.

[0042] 이에, 호흡기 질환의 치료 용법을 추가로 단순화하고 환자 순응도를 개선하기 위해 경구 1일 1회 약물을 개발하는데 대해 지속적인 관심이 존재한다.

[0043] 본 발명자들은, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산이 특히 호흡기 질환을 치료하는데 효과적이며, 따라서 치료 전 말초혈 호산구 수준이 상승한, 특히 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서, 말초혈 호산구 수치를 현저하게 감소시킨다는 것을, 놀랍게도 발견하였다.



(I)

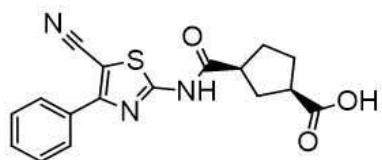
[0044] 일 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이들의 공결정을 제공한다. 식 (I)의 화합물은 혈중 호산구 수치를 낮추는 능력을 가진다. 다른 이점은, 코르티코이드 및 생물제제 및 그의 당해 기술 분야에 공지된 아데노신 A<sub>1</sub> 길항제로서 호산구 호흡기 질환을 치료하기 위한 다른 약물과 비교해, 검사한 인간에서 상기한 화합물의 탁월한 독성 프로파일에 의해 제공된다. 또 다른 차별점은 경구 투여가 가능하다는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0046] 본 발명은 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 공-결정, 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 이러한 화합물과, 치료 전 말초혈 호산구 수준이 상승한, 특히 말초혈의 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 특히 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 물질의 조합에 관한 것이다.

**발명의 상세한 설명**

[0048] 일 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산 (화합물 (I)), 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정에 관한 것이다.



(I)

[0050] 다른 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이 300 cell/ $\mu$ l 이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산 (화합물 (I)), 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정의 용도에 관한 것이다.

- [0051] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정을 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정과, 치료 전 말초혈의 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 물질을 포함하는 조합 산물 치료에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한 상기 단락에 기술된 바와 같은 조합에 관한 것이다.
- [0054] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에 하기를 투여함으로써, 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0055] - 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정, 또는
- [0056] - 식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 또는
- [0057] - 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정, 또는
- [0058] - 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정을 포함하는 조합 산물.
- [0059] 진술한 바와 같이, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0060] 이에, 본 발명의 식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정, 이러한 화합물 및/또는 이의 염 또는 이들의 공결정을 포함하는 약학적 조성물, 및 이러한 화합물, 이의 염 또는 이들의 공결정을 포함하는 조합 산물은, 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 치료가 필요한 인간 개체에 본 발명의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환의 치료 방법에 이용할 수 있다.
- [0061] 바람직한 구현예는 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정, 이러한 화합물과 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에서 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하는데 유용한 하나 이상의 물질을 포함하는 조합이다.
- [0062] 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산은 알레르기성 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 폐쇄성 수면 무호흡증 및 알레르기성 비염과 같은 호흡기 질환을 치료하기 위해 치료 전 말초혈 호산구 수준이  $300 \text{ cell}/\mu\text{l}$  이상인 인간 개체에 치료학적 유효량으로 투여되며, 투여 후 혈중 호산구 수준이 감소된다.
- [0063] 일부 구현예는 치료가 필요한 인간 개체에 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 말초 호산구 수준 상승을 특징으로 하는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 혈중 호산구 수준이 감소된다.
- [0064] 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산은 혈중 호산구 수준 상승을 특징으로 하는 병태를 치료하기 위해 투여된다. 더 바람직한 구현예에서, 호산구성 질환은  $300 \text{ 세포}/\mu\text{l}$  이상의 말초혈 호산구 수준 상승을 특징으로 한다.
- [0065] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 환자에서 치료 개시 4주 이내, 바람직하게는 2주 이내에 말초 호산구 수치의

5% - 30% 감소가 달성되는 치료학적 효과를 제공한다.

- [0066] 바람직한 구현예에서, 호흡기 질환은 아토피성 천식, 알레르기성 천식, 경미한 천식, 중등도의 천식, 중증의 천식, 호산구성 천식 및 이들의 조합으로부터 선택되는 천식이다. 바람직한 구현예에서, 천식을 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정에서, 알레르기성 천식은 경도, 중등도 및 중증도의 천식으로부터 선택된다.
- [0067] 바람직한 구현예에서, 병태는 COPD이다.
- [0068] 바람직한 구현예에서, 병태는 IPF이다.
- [0069] 바람직한 구현예에서, 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정은 경구 경로에 의해 투여하기 위한 것이다.
- [0070] 바람직한 구현예에서, 알레르기성 천식을 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정은 1일 1회 또는 1일 2회로 투여된다. 더 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 1일 1회로 투여된다.
- [0071] 바람직한 구현예에서, 호흡기 질환을 치료하는데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 공결정은 5 mg - 40 mg의 용량으로 투여된다. 더 바람직한 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 5 mg - 20 mg의 용량으로 투여된다.
- [0072] 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물은 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정; 및 약제학적으로 허용가능한 비히클 또는 담체를 포함한다.
- [0073] 바람직한 구현예에서, 조합 산물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정, 및 코르티코스테로이드, 예를 들어 부데소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 모메타손, 기관지확장제, 예를 들어 살메테롤 및 포르모테롤, 및 두필루맘, 레슬리주맘, 메폴리주맘, 이마티닙, 레브리키주맘, AK002, 벤탈리주맘, 트랄로키누맙으로부터 선택되는 생물제제, 및 항-섬유증제, 예를 들어 피르페니돈 및 닌테다닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함한다. 조합 산물의 구성성분들은 동일한 제형으로 또는 개별 제형들로 제공된다.
- [0074] 본 발명의 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정과 알레르기성 천식을 치료하는데 유용한 물질은 동일한 조성물의 일부를 구성한다.
- [0075] 본 발명의 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 공결정과 알레르기성 천식을 치료하는데 유용한 물질은 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 개별 제형의 일부를 구성한다.
- [0076] 바람직한 구현예에서, 알레르기성 천식의 치료 방법은 말초 호산구 수치 및 1초간 최저 강제 호기량 (FEV1)으로부터 선택되는 임의의 적합한 메트릭 (metric)에 의해 측정될 수 있는 효과를 가진다. 말초 호산구 수치 및 최저 FEV1 측정 방법은 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법 및 그외 환자에서 치료 효과를 확인하는 기타 방법은 단독으로 또는 조합하여 이용할 수 있다.
- [0077] 호산구 수치. 말초혈 호산구 수치는 실험에 참여하는 모든 센터에서 수행된 표준 전체 혈액 수치로부터, 예를 들어, Beckman Coulter LH series analyzer에서 표준 방법을 이용함으로써 측정하였다 (Beckman Coulter Ltd, Brea, CA, USA), Negewo, N. A. et al, *Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD*, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1495-1504).
- [0078] 호산구는 S.I 단위 ( $10^9/L$ )에서 변환 계수  $1 \times 10^9/L = 1000 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 에 의해  $\text{cell}/\mu\text{l}$ 로 변환한다. 프로토콜 준수 집단 (Per Protocol Population)에서 1차 효능 분석은 방문 V1 시점에 혈액학으로부터 수득한 호산구 ( $\text{cell}/\mu\text{l}$ ) 수치를 토대로 2종의 하위군으로 계층화하였다 (저  $<300 \text{ cell}/\mu\text{l}$ , 고  $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{l}$ ). 16일 (+4일 편차) 최저 FEV1을 방문 V1 시점의 처리 부문 및 호산구 수치에 대해 요약한다. 고정 효과로서 처리 부문과 호산구 계층을 포함한 16일 FEV1 측정 (투여 후 23h 15min 및 23h 45min)과, 공변량으로서 방문 V5 시점에 베이스라인 FEV1를 이용한 무작위 효과로서 사이트의 혼합 모델을 피팅하였다.
- [0079] FEV1. 간략하게는, 폐활량 측정은 ATS/ERS 표준의 최소 성능 권장사항을 충족하거나 또는 초과하는 폐활량 측정 장치를 사용해 수행한다 (Miller M. R et al, *Standardisation of spirometry*, Eur Respir J 2005; 26: 319-338). 사이트 개시 (site initiation)하기 전 보정 및 품질 관리를 수행하여야 한다:

- [0080] a. 3L 시린지를 사용해 폐활량 측정의 정확도를 검증한다.
- [0081] b. 시린지의 정확도는 이전 12개월 이내에 인증해야 하며, 정확도는  $\pm 15$  ml이어야 한다.
- [0082] c. 사용 전, 시린지는 부피 안정성을 보장하기 위해 폐활량계와 동일한 온도에서 유지하여야 한다.
- [0083] d. 부피 타입의 폐활량계의 경우, 보정 및 누출 검사는 제조사의 지침에 따라 각 검사 세션 전에 수행하여야 한다. 지침 준수를 검증하기 위해 사이트의 소스 문헌에 보관된 보정 보고서가 필요하다. 실험에 사용되는 폐활량계 장치의 예: Jaeger and ERT Spirosphere.
- [0084] 본 발명은 인간 개체에 적용된다.

**도면의 간단한 설명**

[0085] **도 1.** 실험 설계. 실험은 다음을 포함한다: 스크리닝 방문 (V1); 천식 유지 요법을 위한 위닝 프로토콜 (weaning protocol)(방문 V2-V4); 2-부분 치료 기간 (방문 V5-V7, V5는 무작위 방문, R); 및 추적 방문 (V8, FU). 개체는 스크리닝에 참여하고, 실험 참여시 개체의 천식 약물 요법에 따라 3가지 대안 경로 (A, B 또는 C)를 통해 천식 치료 위닝 기간을 이행한다. a1, b1 및 c1: 경로 A, B 및 C 각각에서 방문 V1. 중간-용량 ICS + 하나 이상의 천식 조절제 약물요법 중인 개체는 다음 단계로 경로 A를 통해 위닝 기간을 거친다: (a2) 방문 V2 시점에 non-ICS 약물 요법 (LABA, LTRA) 중단; (a3) 방문 V3 시점에 ICS를 저-용량으로 감량; 및 (a4) 방문 V4 시점에 저-용량 ICS 철회. 저-용량 ICS + 하나 이상의 천식 조절제 또는 천식 단일요법으로서 중간-용량 ICS 대상 개체는 다음과 같이 경로 B를 이행한다: (b2) non-ICS 약물요법 (LABA, LTRA) 중단, 또는 ICS 단일요법을 적용가능한 경우 중간 용량에서 저 용량으로 감량; 및 (b3) 저-용량 ICS의 중단. 이들 개체는 방문 V4를 생략하고, 바로 V3 (단계 b3)에서 무작위화로 진행한다. 저-용량 ICS 단일요법 실험에 참여하는 개체는 경로 C를 이행하며, 이들의 ICS는 방문 V2 (단일 단계 c2) 시점에 중단하고, 방문 V3 및 V4를 생략하여 무작위화로 진행한다. 비염/비부비동염 비강내 약물요법은 적용가능한 경우 모든 개체들에서 방문 V2 시점에 중단한다. 무작위화 (R)하기 전 시간 간격은 방문 간격을 의미한다. 방문 V5 (무작위화), V6 및 V7의 경우, 정확한 방문 일 및 허용한계 (leeway)가 표시된다 (\*방문 V5 대기 (latency): 방문 V5는 경로 A의 경우 방문 V4, 경로 B의 경우 방문 V3, 또는 경로 C의 경우 방문 V2 이후에 7일 ( $\pm 2$ 일)에 먼저 지정해야 한다. 폐활량 포함 기준 10번을 충족하지 못하는 개체에 대해서는, 방문 V5 절차는 중단할 수 있으며, 이후 폐활량을 추적하기 위해 최대 7일에 예정되지 않은 방문을 지정할 수 있다. 전체 방문 (full visit) V5는 1차 V5 중단 후 최대 14일 시점에 다시 예약할 수 있으며, 그 사이에 최소 1회 후속 방문을 포함한다. 방문 V7-V8 (FU, 추적 방문)에서부터 표시된 시간 간격 역시 취소 일 이후에 PSW (조기 개체 철회) 방문에 적용가능하다. 경로 A: 개체는 중간-용량 ICS + 하나 이상의 천식 조절제 약물 (예, LABA 또는 LTRA) 실험에 참여한다. 모든 위닝 방문: V1 -> V4. 경로 B: 개체는 저-용량 ICS + 하나 이상의 천식 조절제 약물 또는 천식 단일요법으로서 중간-용량 ICS 실험에 참여한다. 위닝 방문 V1 -> V3 (V4 생략). 경로 C: 개체는 천식 단일요법으로서 저-용량 ICS 실험에 참여한다. 방문 V2 시점에 ICS 철회 (V3 또는 V4 생략). 구조 약물요법 (rescue medication): 전체 실험 동안에 개체에 이용가능한 단기간 작용하는  $\beta 2$ -아드레날린성 구조 기관지확장제.

**도 2.** 호산구 수치에 대한 화합물 (I)의 투여 효과. V5/D0: 방문 5, 0일. V7/D15: 방문 7, 15일. V8/FU: 방문 8, 추적.

**도 3.** 15일간 화합물 (I) / 위약 처치 후 베이스라인 대비 FEV1 변화 (연속 폐활량 측정).

**도 4.** 15일 투여 후 FEV1의 AUC.

**도 5.** 화합물 (I) / 위약 처치 후 베이스라인 대비 ACQ-7 점수 감소.

**도 6.** 신체기관계 분류에 따른 관련 이상 사례 및 환자별 선호되는 최악 사례의 등급 (안전 집단)에 대한 요약.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0086] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 알레르기성 천식은 사람이 특정 촉발제 (알레르기원)의 주변에 있을 경우 증상을 유발하는 천식 유형을 지칭하기 위해 사용된다. 이러한 알레르기원은 폐에 영향을 미치고 호흡하기 어렵게 만드는 면역계 반응을 유발한다 (<https://www.medicalnewstoday.com/articles/324476>).

[0087] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 아토피성 천식은 알레르기성 천식과 마찬가지로 전형적으로 흡입된 알레르기원에 대해 촉발된 면역 반응과 관련있다.

- [0088] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 경미한 천식은 천식 증상을 완화하고 천식-관련 악화, 입원 및 사망 위험을 낮추는데 효과적인, 필요에 따라 SABA와 함께, 규칙적으로 일일 저-용량 ICS를 이용한 치료로 잘 통제되지만, ICS 순응성은 좋지 않은, 천식을 지칭하기 위해 사용된다. 또한, 경미한 천식을 가진 성인 및 청소년의 경우, 필요에 따라 저-용량 ICS-포르모테롤을 이용한 치료는 SABA-단독 치료와 비교해 중증 악화 위험을 약 2/3로 낮추며, 중증 악화에 대한 일일 저-용량 ICS보다 열등하지 않다 (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).
- [0089] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 중등도 천식은 경감제로서 필요에 따른 SABA와 함께 유지 치료로서 저-용량 ICS-LABA 조합, 및 유지 및 완화 치료 둘다로서 저-용량 ICS-포르모테롤을 이용한 치료로 통제되는 천식을 지칭하기 위해 사용된다. 또한, 중등도 천식에 대한 다른 치료 계획은 중간-용량 ICS + 필요에 따른 SABA 또는 저-용량 ICS-LABA + 필요에 따른 SABA 조합을 포함한다 (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).
- [0090] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 중증 천식은 GINA 단계 4 또는 5 치료에도 불구하고 통제되지 않거나, 또는 양호한 증상 통제를 유지하고 악화를 줄이기 위해 이러한 처치를 요하는 천식을 지칭하기 위해 사용된다. 천식 환자의 대략 3-10%가 중증 천식이다 (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).
- [0091] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 (예, 소듐 또는 포타슘), 알칼리 토 금속 (예, 칼슘 또는 마그네슘) 하이드록사이드, 및 유기 염기, 예를 들어 알킬 아민, 아릴알킬 아민 및 헤테로 사이클릭 아민과 같이 약제학적으로 허용가능한 염기와의 염을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0092] 본 발명에 따른 그외 바람직한 염은 4급 암모늄 화합물이며, 여기서 당량의 음이온 ( $X^-$ )이 N 원자의 양전하와 결합한다.  $X^-$ 는 예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트와 같은 다양한 미네랄 산의 음이온이거나 또는 예를 들어, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 사이트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트 및 p-톨루엔 설포네이트와 같은 유기 산의 음이온일 수 있다.  $X^-$ 는 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트, 숙시네이트 또는 트리플루오로아세테이트로부터 선택되는 음이온이다.
- [0093] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 공결정은 2 이상의 분자가 동일한 결정 격자로 구성된 결정 물질, 구체적으로는 식 (I)의 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산의 분자 및 약제학적으로 허용가능한 코포머 (coformer)의 분자에 의해 형성된 공결정을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0094] **실시예**
- [0095] **실시예 1. 경미한 내지 중등도의 지속적인 아토피성 천식을 가진 환자에서 1초간 강제 호기량 (FEV1)에 대한 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 길항제 (1R,3S)-3-((5-시아노-4-페닐티아졸-2-일)카바모일)사이클로펜탄-1-카르복시산의 효과를 조사하기 위한 실험**
- [0096] **목표**
- [0097] 본 실험은 지속적인 경미한 내지 중등도의 아토피성 천식을 가진 개체에서 화합물 (I) 10 mg의 매일 1회 15일 투여에 대해, 안전성, 관용성 및 효능을 평가하는 것을 목표로 하는 탐색적 연구이다. 탐색적 효능 측면에서, 본 실험의 1차 목적은 화합물 (I)이 위약과 비교해 FEV1을 개선하는지를 확인하고, 천식 집단으로부터 비교 안전성 데이터를 제공하고자 하는 것이다. 본 실험에서 행해지는 측정을 이용해, 본 치료로 천식 통제 및 폐 기능과 관련한 기타 변수를 개선하는지를 확인할 예정이다.
- [0098] **포함 기준**
- [0099] 1. 모든 실험 평가를 수행하기 전 고지에 입각한 서면 동의를 받아야 한다. 개체는 실험의 요구 사항을 이해하고 준수할 수 있도록 조사자 및 직원과 원활하게 소통할 수 있어야 한다.
- [0100] 2. 18-70세 여성 및 남성 개체.
- [0101] 3. GINA 2017 지침에 따라 진단된 경미한 내지 중등도의 지속적인 알레르기성 천식 병력을 가지고 있으며, ICS를 저용량/중간 용량으로 제한하는 치료학적 단계 2-3 또는 중간-용량 ICS + LABA 및/또는 루코트리엔 길항제로

제한되는 단계 4로 유지 요법으로서 관리 중인 개체. 천식 유지 요법은 실험에 참여하기 전 적어도 3개월간 안정적이어야 한다. 비강 폴립증을 동반 또는 비-동반한 만성 비부비동염 또는 알레르기성 비염에 대해 비강내 약물요법으로 치료 중인 개체는 실험에 참여할 수 있다. 알레르기성 비염에 대한 구조 약물요법으로서 경구 항히스타민제의 사용은 허용되며, 프로토콜에서 설정된 휴약 기간을 따른다.

- [0102] 4. 집 먼지 진드기, 나무 또는 풀 꽃가루, 애완 동물 또는 바퀴벌레 항원과 같은 공기 알레르기원에 대한 피부 단자 검사 또는 특이적인 혈청 IgE 양성. 또한, 국가/지역 특이성에 따라 임의의 알레르기원이 포함될 수 있다. 과거 12개월 이내에 특이적인 면역요법을 받은 개체는 제외되며 (배제 기준 18번 참조), 스크리닝하기 전 12개월 이내의 과거 피부 단자 검사 또는 혈청 IgE 결과는 허용된다 (원본 문서에 의해 뒷받침됨). 이러한 개체의 경우, 방문 V1 시점에 공기 알레르기원 피부 단자 검사 또는 특이적인 혈청 IgE가 양성이어야 한다.
- [0103] 5. 가임기 여성은 외과적으로 불임 (즉, 난관 양측 결찰술, 양측 난소절제술 또는 자궁 전체 절제술)이 아닌 한 방문 1부터 FU 방문시까지 효과적인 피임법을 수행하는데 동의하여야 하며, 폐경한지 최소 2년이 되었거나 또는 이식용 피임제, 자궁내 기구, 살정자체가 함유된 여성용 콘돔, 살정자체가 함유된 격막 또는 성 파트너의 살정자체가 함유된 콘돔의 사용에 동의하여야 한다. 외과적으로 불임인 여성 개체는 실험 약물을 1차 투여하기 최소 6개월 전에 시술받아야 한다. 외과적 불임 시술은 실험 스폰서가 이용할 수 있게 만들어진 임상적인 문서에 의해 뒷받침되어야 한다.
- [0104] 6. 모든 여성 개체는 스크리닝 및 베이스라인 시점에 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [0105] 7. 남성 개체는 전체 실험 기간 동안, 그리고 실험 완료 방문시까지 허용가능한 피임법 2종을 사용하고, 마지막 실험 약물 투여 후 3개월 이내에 임신하지 않는데 동의하여야 한다. 주기를 이용한 금욕 및 금단은 허용가능한 피임법이 아니다.
- [0106] 8. 개체는 체중이 45 kg 이상이어야 하며, 체질량 지수 (BMI)는  $\geq 17 \text{ kg/m}^2$ 이어야 한다.
- [0107] 9. 개체는 살부타몰 총 400  $\mu\text{g}$  흡입 후 30분 이내에 기관지 확장전 수치에 대해 FEV1  $\geq 12\%$  및  $\geq 200 \text{ mL}$ 로 증가하여야 한다 (가역성 검사). 가역성은 스크리닝 시점 또는 위닝 기간에 최대 방문 V5 시점까지 확인할 수 있다. 대안적으로, "가역성 검사"에서 양성은 아니었지만 방문 V1 시점에 기저 FEV1으로부터 사전-기관지확장제 FEV1 감소가  $\geq 200 \text{ mL}$ 인 개체는 동일하게 적격자이다.
- [0108] 10. 방문 V5 시점에, 천식 유지 요법의 위닝 완료시, 개체는 사전-기관지확장제 FEV1이 방문 V5에 LABA 및 ICS 위닝 완료시 예측되는 정상 수치의  $\geq 60\%$  및  $\leq 90\%$ 이어야 한다. 대안적으로, 방문 V5 시점에 사전-기관지확장제 FEV1이  $\geq 90\%$ 인 개체는 방문 V1 시점에 자신의 기저 FEV1에 대한 감소 수준이  $\geq 200 \text{ mL}$ 이어야 한다.
- [0109] 11. 개체는 방문 V5 시점에 LABA 및 ICS 위닝 종료시 ACQ-7 점수가  $\geq 1.5$ 이어야 한다.
- [0110] 12. 개체는 천식 유지 요법의 위닝 기간 동안 (즉 방문 V2에서 방문 V5까지) 아침과 저녁에 electronic/PEF 미터 기록에 대한 준수성  $\geq 80\%$ 를 충족해야 한다.
- [0111] 13. 자신의 천식 유지 요법의 위닝 (즉 방문 V2에서 방문 V5까지).
- [0112] 제외 기준
- [0113] 1. 등록 시점 또는 등록 후 30일 이내 또는 5 반감기 (half-lives) 중 더 긴 기간에 다른 조사 약물을 사용 중인 경우.
- [0114] 2. 실험 약물 또는 비슷한 화학적 계열 (A1 아데노신 수용체 길항제)의 약물에 대해 과민성 병력이 있는 경우.
- [0115] 3. 임상적으로 유의한 ECG 이상 병력 또는 최근 자율신경 실조증 (예, 재발성 기절, 부정맥, 등) 병력이 있는 경우.
- [0116] 4. 과거 5년 이내에 치료받거나 또는 치료받지 않은 (피부의 국소 기저 세포 암종을 제외한) 임의의 장기 시스템의 악성 병력이 있는 경우.
- [0117] 5. 임산부 또는 수유 중인 (모유 수유 중인) 여성.
- [0118] 6. 과거 6개월 이내에 흡연 이력이 있거나 또는 팩-년 (packs-year) 수가 10보다 높은 흡연 이력으로 정의되는 흡연자, 팩-년은 1년 동안 하루에 담배 20개 (1팩)에 해당하는 흡연으로서 정의됨.
- [0119] 7. GINA 치료학적 단계 4 (포함 기준 3에서 제한된 허용은 제외) 또는 GINA 2017 지침에 따라 5로 관리되는 심

각한 지속적인 천식을 가진 개체. 이 기준은 고-용량 ICS, 전신성 코르티코스테로이드, 티오토피움 브로마이드, 테오필린 또는 단일클론 항체-기반의 생물학적 치료제, 예를 들어 오말리주맙, 메폴리주맙, 레슬리주맙 등을 이용해 치료받은 개체를 포함한다. 천식 이외의 다른 임의 병태에 대해 임의의 면역억제제 또는 전신 코르티코스테로이드로 치료받은 개체는 제외한다. 항히스타민제를 매일 사용해야하는 개체 역시 제외한다.

- [0120] 8. 천식을 치료하기 위해 생물학적 (예, 단일클론 항체) 제제를 현재 또는 과거 사용한 경우. 과거 6개월 이내에 임의의 다른 병태에 대해 생물학적 제제를 사용한 경우.
- [0121] 9. 방문 V1 전 4주 이내에 천식 악화 또는 임의의 다른 병태를 치료하기 위해 전신성 코르티코스테로이드를 처방받은 경우.
- [0122] 10. 삽관이 필요하거나 및/또는 과탄산혈증, 호흡 정지 및/또는 저산소성 발작과 관련된 천식 에피소드로서 정의되는 생명을 위협하는 천식 병력. 방문 1 시점으로부터 지난 5년 이내에 48시간 이상 병동 입원 또는 응급실 입원을 요하는 천식 악화 병력.
- [0123] 11. 실험 기간 동안 전신성 코르티코스테로이드를 사용해야 할 수 있는 천식 이외의 다른 임의 질환 또는 질병을 가진 경우.
- [0124] 12. 실험 내내 천식 증상을 악화시킬 가능성이 있을 수 있는 알레르기원/자극물질에 직업상 노출되는 모든 경우.
- [0125] 13. 방문 A1 시점 전 6개월 이내에 폐렴 또는 방문 V1 시점 전 4주 이내에 항생제 사용을 요하는 호흡기 감염.
- [0126] 14. 방문 V1 시점 전 4주 이내에 치료가 필요한 천식 악화 또는 임의의 건강 관리 자원을 이용한 경우. 이는 개체의 규칙적인 천식 유지 요법을 일시적으로 증가시켜 관리하는 천식 악화, 및 "행동 계획"을 이용하는 자가-관리 악화를 포함한다.
- [0127] 15. 안전성을 손상시키거나 또는 효능 결과를 방해할 수 있는 임의의 기타 기저 질환을 가진 개체 (예, 결핵, 임상적으로 관련있는 기관지 확장증, 미만성 폐 간질 질환, 폐 고혈압, 폐기종, 만성 기관지염,  $\alpha$ -1-항트립신 결핍증, 전신성 면역-구인성 장애).
- [0128] 16. 처방제 또는 비-처방제의 사용은 프로토콜에 따라 정해진 제한이 적용된다 (비-허용 약물요법).
- [0129] 17. 약물의 흡수, 분포, 대사 또는 배출을 유의하게 바꿀 수 있거나, 또는 실험에 참여하는 경우 개체를 위험하게 만들 수 있는 임의의 수술 또는 의학적 상태. 조사자는, 비-제한적으로, 염증성 장 질환, 소화관 궤양, 위장 또는 직장의 출혈, 중대한 위장관 수술, 예를 들어 위절제술 또는 장절제술, 췌장 손상 또는 췌장염, SGOT (AST), SGPT (ALT),  $\gamma$ -GT 또는 알칼라인 포스파타제와 같은 간 기능 분석 이상에 의해 확인되는 간 질환 또는 간 손상을 비롯하여, 병태에 대한 개체의 의학적 병력 및/또는 임상적 또는 실험실 증거를 고려하여 결정하여야 한다.
- [0130] 18. 과거 5년 이내에 특이적인 면역요법을 받은 적 있거나 또는 받고 있는 개체.
- [0131] 실험 설계
- [0132] 경미한 내지 중등도의 지속적인 아토피성 천식을 가진 환자에서 1초간 강제 호기량 (FEV1)에 대한 아테노신 A<sub>1</sub> 수용체 길항제 화합물 (I)의 효과를 조사하기 위한, 2상 이중 맹검 무작위 병행군 위약-대조군 다기관 실험.
- [0133] 1차 목적은, 실험 돌입시, 유지 요법으로서, GINA 치료학적 단계 2-3 (고-용량 흡입 코르티코스테로이드 -ICS-사용을 제외한) 또는 중간-용량 ICS + 장기-작용하는  $\beta$ 2-작용제 (LABA) 기관지확장제 및/또는 루코트리엔 수용체 길항제 (LTRA)로 제한되는 단계 4로 관리되는, 경미한 내지 중등도의 천식에 대해 위약 대비 화합물 (I) 15일 치료시 최저 FEV1의 개선을 입증하는 것이다. 2차 목적은 기관지확장제 전 및 후 FEV1에 대한 곡선하 FEV1 면적 (AUC) 평가 결정, 및 천식 통제 질문지-7 (ACQ-7) 및 표준화된 천식 삶의 질 질문지 (AQLQ(S))를 비롯한 환자 보고 결과 (PRO)를 포함한다.
- [0134] 실험은, (i) 개체의 임상적인 안정성 및 실험에 대한 전반적인 적격성을 평가할 예정인, 최소 5일의 스크리닝 기간; (ii) 천식 약물요법의 단계적 감량이 7일 기간 동안 수행되는 위닝 기간; (iii) 무작위, 병행-부문 치료 기간; 및 (iv) 실험 종료 추적 방문을 포함한다. 천식 약물요법 위닝 기간은 실험 돌입시 각 개체의 천식 요법에 대해 적정하기 위해 가능한 방문 경로 3가지를 포함한다. 실험은 모든 포함 기준을 충족시키고 제외 기준에는 해당되지 않는, 상기한 목적에서 기술된 바와 같이 관리되는, 안정형 천식 개체 58명으로 이루어진 1차 분석

집단을 포함하며, 1차 변수에 대한 완전하고 유효한 데이터 세트를 완료한다. 도 1은 실험 설계를 도시한다.

[0135] 데이터 분석. 1차 효능 변수 및 2차 결과 분포는 적절한 경우 반복 측정 모델을 이용해 치료에 따라 분석될 것이다. 다른 분석은 베이스라인 특징 및 안전성 평가, 약동학 및 1차 변수에 대한 베이스라인 및 임상 공변량의 영향을 평가하기 위한 임의의 분석으로부터 수득되는 데이터 세트를 포함할 것이다. 적응 데이터 분석 계획에 따라 인자-맞춤형 하위-분석을 수행할 수 있다.

[0136] 결과

[0137] 스크리닝한 개체 107명 중 63명 (58.9%)이 적격성 기준을 충족시켰으며 무작위 분류하였다. 무작위 분류한 환자 63명 중 63명 (100%)이 실험을 완료하였다 (화합물 (I) 및 위약 군 각각 32명 및 31명). 중단이 필요한 이상 사례는 없었다. 안전성 집단은 63명을 포함하였다 (위약: n=31 및 화합물 (I): n=32). 결과는 프로토콜 준수 집단을 토대로 한다 (위약: n= 27 및 화합물 (I): n= 31).

[0138] 안전성 집단의 환자 인구 통계 및 기본 특징을 표 1에 요약 개시한다.

표 1

	화합물 (I) 10 mg N= 32	위약 N= 31	총합 N= 63
나이			
평균 (SD)	35.4 (11.7)	34.6 (10.0)	
중앙값	35.0	33.0	
성별			
여성 n (%)	19 (59.4)	17 (54.8)	36
남성 n (%)	13 (40.6)	14 (45.2)	27
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 (6.4)	27.1 (7.0)	
평균 (SD)			
인종			
백인 n (%)	31 (96.9)	29 (93.5)	60
흑인 n (%)	1 (3.1)	0 (0.0)	1
동양인 n (%)	0 (0.0)	1 (3.2)	1
나머지	0 (0.0)	1 (3.2)	1

[0140] - 혈중 호산구 수치의 베이스라인 대비 변동

[0141] 위약 군과 비교해 화합물 (I)이, 15일 치료 후 혈중 호산구 수치의 베이스라인 (10<sup>9</sup>/L) 대비 전체 변화에 대해 치료학적 차이를 나타내었다 (혈중 호산구 수치 감소). 표 2 및 도 2.

표 2

변수 (단위)	통계	화합물 (I) 10 mg N=31	위약 N=27	p-값
베이스라인 호산구 수치 (cell/ $\mu$ l), 방문 V5	평균	392.9	382.6	
	SD	203.5	200.5	
	평균 (95% CI)	250.0 (467.5)	210.0 (461.9)	
	중앙값	370.0	380.0	
	Min, max	100.0, 980.0	90.0, 1010.0	
호산구 수치 (cell/ $\mu$ l), 방문 V7 (15일)	평균	218	431.9	
	SD	250.9	206.5	
	평균 (95% CI)	60.1 (311.7)	260.0 (513.6)	
	중앙값	150.0	400.0	
	Min, max	0.0, 1250.0	60.0, 870.0	
베이스라인 대비 절대 변화	평균	-184.7	49.3	

	SD	204.5	136.5	
	평균 (95% CI)	-261.0 (-108.3)	-4.7 (103.3)	
	중앙값	-195.0	30.0	
	Min, max	-700.0, 270.0	-220.0, 350.0	
위약 대비 평균 차이 (90% CI)	-	-233.9 (-Inf, -174.6)	-	
베이스라인 대비 상대적인 변화	평균	-46.8	21.2	
	SD	44.8	48.5	
	평균 (95% CI)	-63.5, -30.0	2.0, 40.4	
	중앙값	-64.9	5.5	
	Min, max	-100.0, 66.7		
	위약 대비 평균 차이 (90% CI)	-68.0 (-Inf, -51.95)		
				<0.0001

[0143] 상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물 (I)로 치료받은 개체에서 호산구 수치 감소는 통계학적으로 임상적으로 유의하였으며, 실험 동안에 임상 결과의 개선과 연관성이 있었다.

[0144] 화합물 (I)의 투여는 말초혈 호산구 수준을 베이스라인으로부터 5% - 30% 감소시킨다.

[0145] - 환자 하위군에 따른 말초혈 호산구 수준 분석.

[0146] 표 3. 방문 V1 시점에 분류한 호산구 수치 (cell/ $\mu$ l) 요약 (프로토콜 준수 집단).

표 3

	화합물 (I) 10 mg N= 31	위약 N= 27	총합 N= 58
방문 V1 시점에 호산구 (cell/ $\mu$ l)			
낮음 n (%)	13 (41.9)	16 (59.3)	29 (50)
높음 n (%)	18 (58.1)	11 (40.7)	29 (50)
낮음 $\leq 300$ cell/ $\mu$ l; 높음 $>300$ cell/ $\mu$ l.			

[0148] 표 4. 방문 V1 시점에 호산구 (cell/ $\mu$ l) 범주에 따른 1차 효능 엔드포인트를 이용한 혼합 모델 (FEV1/L)(프로토콜 준응 집단).

표 4

LS 의미	추정 (SE)	추정 (CI 90)	p 값
실험 부문* 호산구 범주 화합물 (I)* 높음	3.06 (0.11)	2.89, 3.24	< 0.0001
실험 부문* 호산구 범주 화합물 (I)* 낮음	3.04 (0.12)	2.83, 3.24	< 0.0001
실험 부문* 호산구 범주 위약* 높음	2.69 (0.14)	2.45, 2.92	< 0.0001
실험 부문* 호산구 범주 위약* 낮음	2.99 (0.11)	2.80, 3.19	< 0.0001
LS는 실험 부문의 차리를 의미한다			
실험 부문 화합물 (I) vs 위약	0.21 (0.11)	0.05, Inf	0.0596
LS는 차이를 의미한다			
실험 부문* 호산구 범주 높음* (화합물 (I) - 위약)	0.38 (0.15)	0.12, 0-63	0.0164
실험 부문* 호산구 범주 낮음* (화합물 (I) - 위약)	0.04 (0.15)	-0.20, 0.29	0.7778
LS: 최소자승법			

[0150] 표 4에서 알 수 있는 바와 같이, V1 시점에 호산구 수준이 높은 환자 ( $\geq 300$  cell/ $\mu$ l)는 대응되는 위약과 비교해 최저 FEV1이 통계학적으로 유의하게 개선되었다 (0.38 L;  $p=0.0164$ ). 반면, V1 시점에 호산구 수준이 낮은 환자 ( $<300$  cell/ $\mu$ l)의 경우, 치료시 대응되는 위약과 비교해 최저 FEV1이 0.04 L ( $p=0.7778$ )로 비-통계학적으로 유의하게 개선되었다.

[0151] - 베이스라인 대비 최저 FEV1의 변화

[0152] 1차 효능 변수, 15일 치료시 최저 FEV1의 베이스라인 대비 전체 변화를 분석한 결과, 화합물 (I) 군이 위약 군과 비교해 환자를 유의하게 개선하였다 (증가)(표 5 및 도 3). 고정 효과로서 처리 부문을 포함한 16일 FEV1 측정 (투여 후 23h 15min 및 23h 45min)과, 공변량으로서 방문 V5 시점에 베이스라인 FEV1를 이용한 무작위 효과로서 사이트의 혼합 모델을 피팅하였다. 치료 효과는 FEV1이 180 mL 증가하여 위약과 비교해 화합물 (I)에서 더 높았다 (p= 0.0816).

표 5

[0153]

변수 (단위)	통계	화합물 (I) 10 mg N=31	위약 N=27	p-값
베이스라인 FEV1 (L) V5	평균	2.7	2.9	
	SD	0.7	0.8	
	95% CI	2.5, 3.0	2.6, 3.2	
	중앙값	2.8	2.9	
	Min, max	1.3, 4.3	1.7, 4.2	
최저 FEV1, 16일 (+4-일 허용)	LS 평균	3.1	2.9	
	LS 평균의 SE	0.09	0.10	
	90% CI	2.87, 3.25	2.66, 3.10	
	LS 평균 차이 (SE) vs. 위약	0.18	-	
	차이의 SE	0.11	-	
	90% CI	0.02, Inf	-	0.0816

FEV1: 1초간 강제 호기량; SD: 표준편차; SE: 표준오차; min: 최소; max: 최고; LS: 최소제곱법; CI: 신뢰구간. 최저 FEV1, 16일 (+4-일 허용)은 투여 후 23시15분 및 23시45분에 측정된 FEV1 평균으로서 정의됨

[0154] 특히, 화합물 (I)의 투여는 최저 FEV1을 110-200 mL로 증가시킨다.

[0155] - 15일-16일에 투여 후 FEV1 AUC<sub>30min-23h30min</sub>에 대한 베이스라인 대비 변동

[0156] 2차 효능 변수, 즉 치료 후 15일-16일에 투여 후 FEV1 AUC<sub>30min-23h30min</sub>에 대한 베이스라인 대비 전체 변동을 분석한 결과, 위약 군과 비교해 화합물 (I) 군의 환자에서 현저하게 개선(증가)되었다.

표 6

[0157]

변수 (단위)	통계	화합물 (I) 10 mg N=31	위약 N=27	p-값
15일-16일에 투여 후 FEV1 AUC <sub>30min-23h30mi</sub>	평균	4.9	1.2	
	SD	7.4	8.4	
	95% CI	2.2, 7.6	-2.1, 4.5	
	중앙값	5.7	1.4	
	Min, max	-9.1, 20.7	-14.5, 26.6	
	위약 대비 평균 차이 (90% CI)	3.6 (0.96)	-	
				0.0435

[0158] - 천식 통제 질문지-7 (ACQ-7)에서의 베이스라인 대비 변동

[0159] 15일 치료시 베이스라인 대비 ACQ-7 점수의 전체 평균 변화를 분석한 결과, 위약 군과 비교해 화합물 (I) 군의 환자에서 현저하게 개선(감소)되었다 (p= 0.0430). 표 7 및 도 5. 비슷한 경향은 방문 및 실험 부문\* 방문을 공변량으로 비교하였을 때에도 관찰되었다.

표 7

[0160]

변수		p-값	위약 대비 평균 차이 (90% CI)	코멘트
8일 (±1일) 및 15일 (±4일)에 ACQ-7 전체 점수를 이용하는 혼합 모델, 고정 효과로서 치료 부문 및 방문, 공변량으로서 방문 V5 시점에 베이스라인 ACQ-7 전체 점수를 이용한 무작위 효과로서 사이트를 포함함	효과: 치료	0.0430	-0.28	유의함

[0161]

- 안전성 프로파일

[0162]

상기한 데이터와 관련하여, 화합물 (I)은 알레르기성/아토피성 천식에서 매우 양호한 안전성 프로파일을 보인다. 본 데이터는 유망한 경구 천식 요법으로서 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 길항제 화합물 (I)의 잠재성을 강조한다. 도 6을 참조한다. 안전성 세트는 임의의 실험 약물을 1회 이상 투여받은 모든 무작위 환자를 포함한다.

[0163]

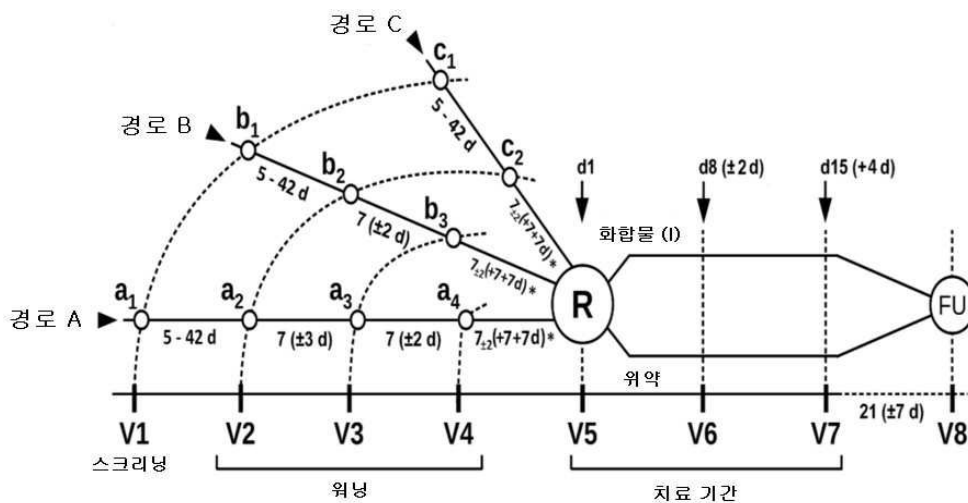
요컨대, 환자 63명이 실험을 완료하였으며 (안전성 집단), 프로토콜 준수 (PP) 집단에서 비준수 개체를 제외한 58명을 평가하였다. 집단에서 말초 호산구 수치, 1초간 최저 강제 호기량 (FEV1) 및 천식 통제 질문지-7 (ACQ-7)에 대해 화합물 (I)과 위약 군 간에 유의한 차이가 존재하였다. 화합물 (I)으로 치료받은 환자는 최적 FEV1이 위약 대비 유의하게 개선되었고, 15일 치료시 혈중 호산구 생산의 현저한 감소가 달성되었다.

[0164]

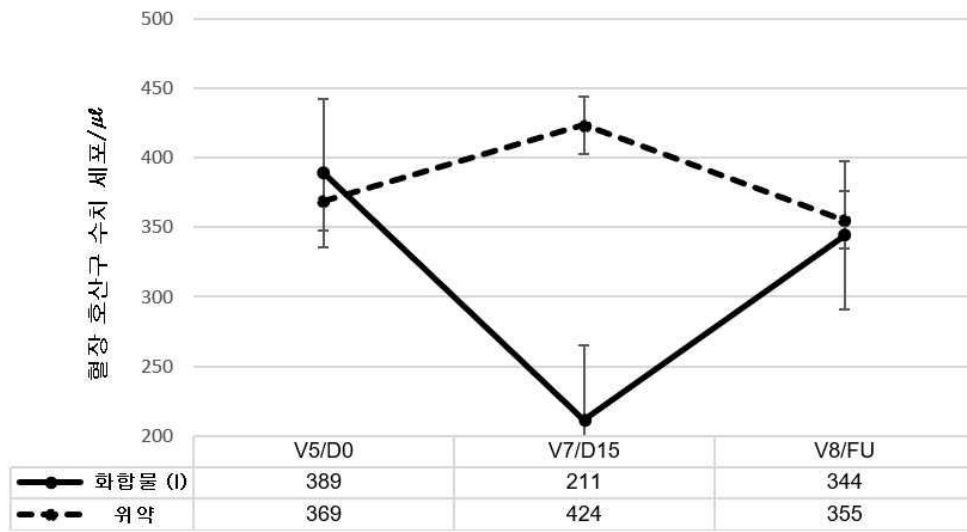
대부분의 이상 사례 (AE)는 양쪽 군에서 경미/보통이었으며, 심각한 AE는 보고되지 않았다. 화합물 (I)은 알레르기성/아토피성 천식에서 매우 양호한 안전성 프로파일을 나타내었다.

도면

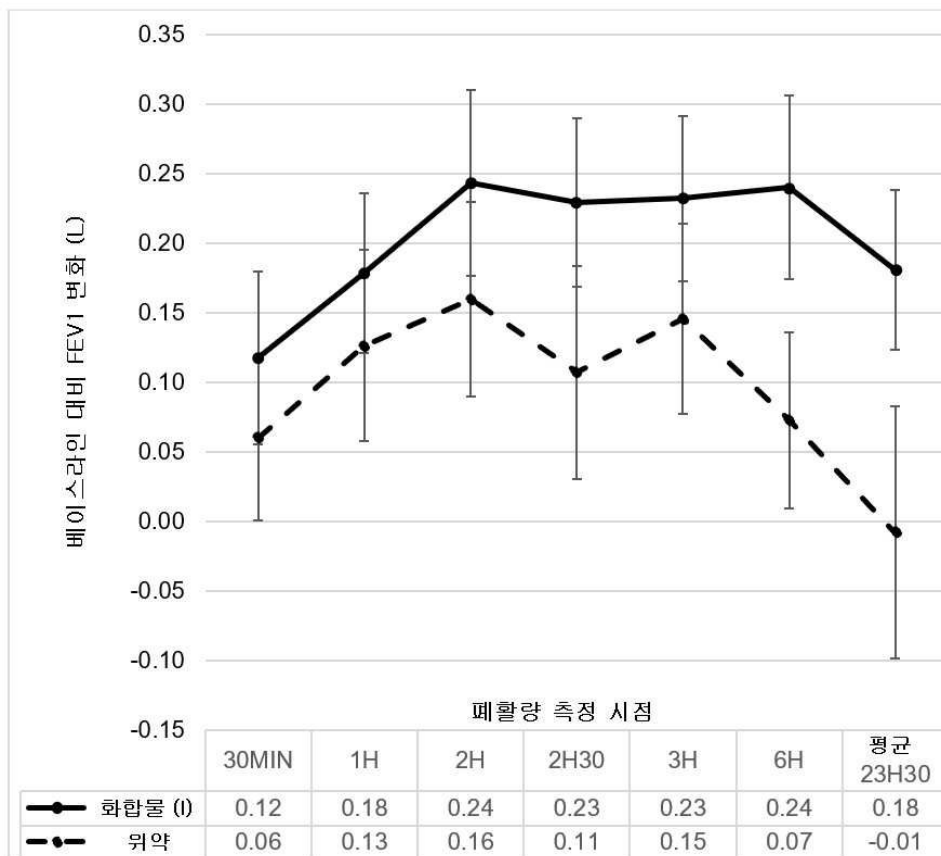
도면1



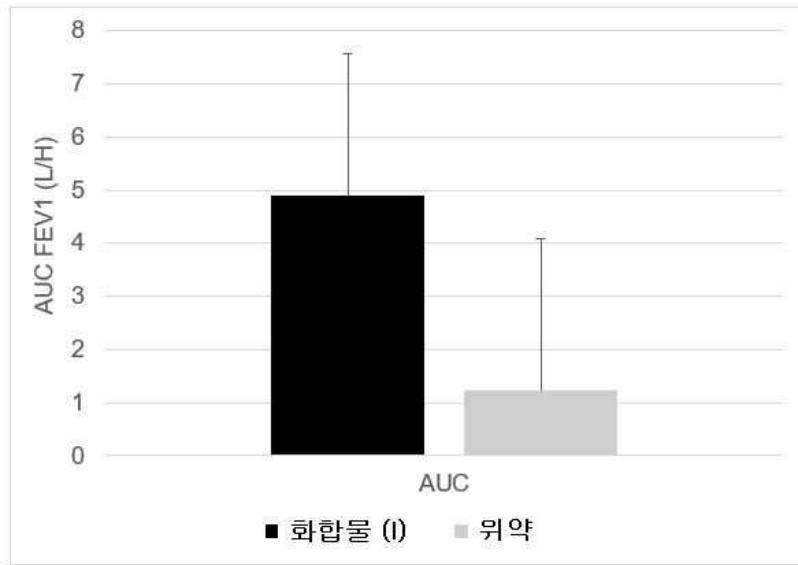
도면2



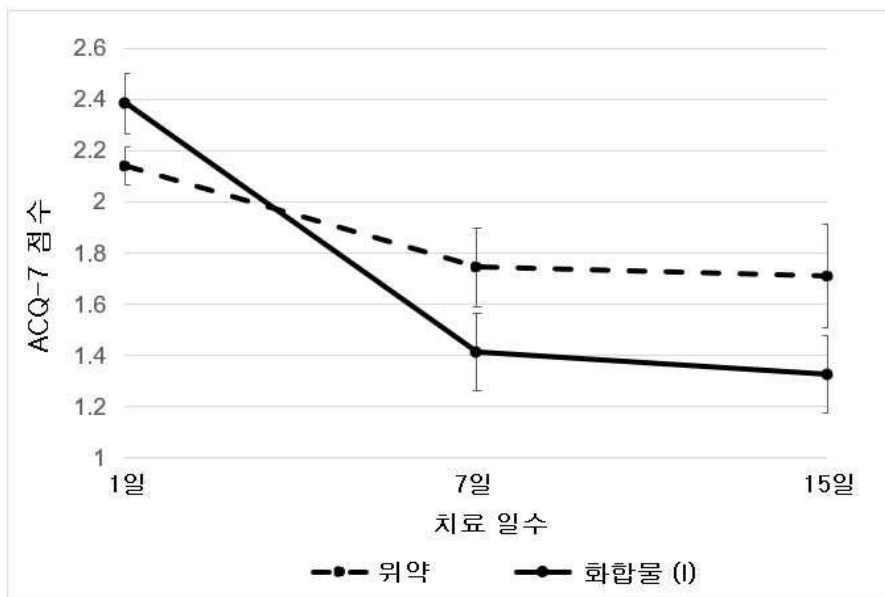
도면3



도면4



도면5



도면6

전신 장기 계열/ 선호되는 측면	화합물 (I) (N=32)				위약 (N=31)			
	경증		중등도		경증		중등도	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
전체	2	(6.25)	3	(9.37)	1	(3.22)	0	(0.00)
혈액 및 림프계 장애	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
백혈구 증가증	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
단구 증가증	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
호중구 증가증	2	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
위장 장애	2	(6.25)	1	(3.12)	1	(3.22)	0	(0.00)
복부 팽만	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
상부 복통	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
비정상적인 대변	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
변비	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
구강 건조	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
조사	2	(6.25)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
위 H 감소	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
체중 증가	1	(3.12)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
대사 및 영양 장애	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
식욕 증가	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
근골격계 및 결합 조직 장애	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
근육 경련	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(3.22)	0	(0.00)
신경계 장애	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
두통	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
정신 장애	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
불안	0	(0.00)	1	(3.12)	0	(0.00)	0	(0.00)