



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107292
(43) 공개일자 2025년07월11일

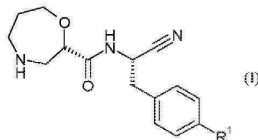
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 11/08 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7022014(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년07월28일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2024-7018419
원출원일자(국제) 2017년07월28일
심사청구일자 2024년06월20일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년07월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044343</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/022978
국제공개일자 2018년02월01일</p> <p>(30) 우선권주장
62/368,400 2016년07월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
인스메드 인코포레이티드
미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 700 루트 202/206
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자
헤이르만, 라이닐데
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 빌딩 10 핀더른 애비뉴 10 인스메드 인코포레이티드 내
설리반, 유진
미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 빌딩 10 핀더른 애비뉴 10 인스메드 인코포레이티드 내
<i>(뒷면에 계속)</i></p> <p>(74) 대리인
양영준, 류현경</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **기관지확장증을 치료하기 위한 특정 (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드**

(57) 요약

본 개시내용은 기관지확장증, 예를 들어, 비-낭포성 섬유증 기관지확장증을 디펩티딜 펩티다제 1 (DPP1) 활성을 억제하는, 유효량의 화학식 (I)의 특정 (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드 화합물 (그의 제약상 허용되는 염을 포함)을 포함하는 조성물로 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 제공된 방법은 예방, 환자에서 폐 기능 증가시키고/거나 환자에서 폐 악화의 속도를 감소시키는데 유용하다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드이다.



(72) 발명자

론, 한스 블렌드

스웨덴 151 85 쇠데르텔리에 아스트라제네카 아베
내

콘놀리, 스티븐

스웨덴 151 85 쇠데르텔리에 아스트라제네카 아베
내

스왈로우, 스티븐

스웨덴 151 85 쇠데르텔리에 아스트라제네카 아베
내

페르난데즈, 카를로스

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 빌딩 10 펀더른
애비뉴 10 인스메드 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 7월 29일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/368,400을 우선권 주장하며, 상기 가출원의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 기관지확장증은 비정상적인 점액 생성에 기인한 폐쇄성 호흡을 야기할 수 있는 기관지 및 세기관지의 국소화되고 비가역적인 확장을 특징으로 하는 질환이다. 기관지확장증 증상은 전형적으로 만성 마른 기침 또는 습성 기침을 포함한다. 다른 증상은 숨가쁨, 객혈, 및 흉통을 포함한다. 천명 및 손발톱의 곤봉화(nail clubbing)가 또한 발생할 수 있다. 상기 질환을 가진 사람들은 종종 빈번한 폐 감염에 걸린다.

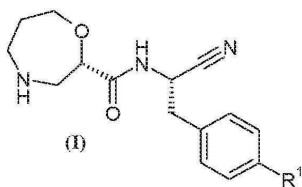
[0004] 기관지확장증은, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 및 낭포성 섬유증 (CF)과 함께, 거대한 염증 반응으로부터 생긴 중증 폐 기능장애의 모든 병태이다. 이들 염증성 폐 질환의 조직학적 특징은 폐의 간질 및 폐포에서의 호중구의 축적이다. 호중구 활성화는 반응성 산소 종 및 프로테아제 (세린, 시스테인, 및 메탈로프로테아제)를 포함한 다중 세포독성 생성물의 방출을 야기한다.

[0005] 기관지확장증을 갖는 대상체는 연간 1.5 내지 6 범위의 평균 빈도를 가진 폐 악화를 경험한다 (Goeminne et al. Respir Med. 2014;108(2):287-96; Kelly et al. Eur J Intern Med 2003; 14(8):488-92; Chalmers et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(5):576-85). 현재, 기관지확장증을 위한 약리학적 치료에 대한 표준 치료법 (standard-of-care) (SOC)이 없다. 치료의 주요 목표는 근본적인 원인을 치료하고, 질환 진행을 예방하고, 폐 기능을 유지하거나 개선하고, 증상 및 삶의 질을 개선하는 것이다.

[0006] 본 발명은 예를 들어, 비-낭포성 섬유증 환자에서 기관지확장증의 치료에 효과적인 요법의 필요성을 해결한다.

발명의 내용

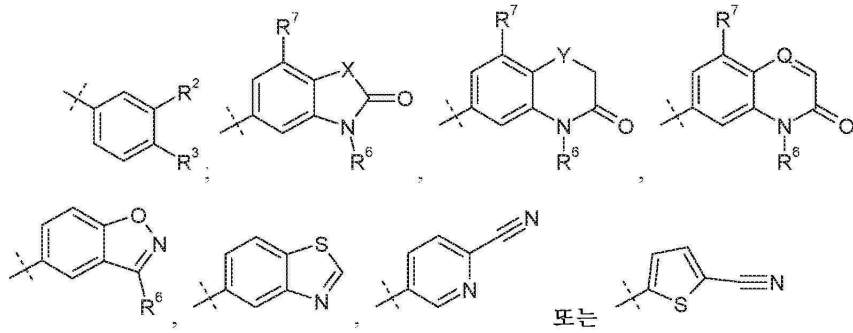
[0007] 한 측면에서, 기관지확장증 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 한 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다:



[0008]

[0009] 여기서,

[0010] R¹은



[0011]

[0012] 이고;

[0013] R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고;

[0014] R³은 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고;

[0015] R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 또는 테트라히드로피란에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬이고;

[0016] R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이고;

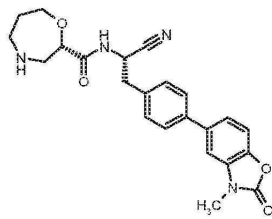
[0017] X는 O, S 또는 CF₂이고;

[0018] Y는 O 또는 S이고;

[0019] Q는 CH 또는 N이다.

[0020] 한 실시양태에서 기관지확장증 환자는 낭포성 섬유증 환자에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료된 환자는 낭포성 섬유증을 갖지 않는다 (본원에서 "비-CF 기관지확장증"으로 칭해짐).

[0021] 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에서 기관지확장증을 치료하는 방법의 한 실시양태에서, 제약 조성물은 유효량의 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제



판-2-카르복사아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0022] 상기 방법의 한 실시양태에서, 환자에게 조성물을 1일 1회 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 조성물을 1일 2회, 또는 격일로, 또는 1주 1회 투여한다. 투여는, 한 실시양태에서, 경구 경로를 통해서이다.

[0023] 기관지확장증을 치료하는 방법의 한 실시양태에서, 치료하는 것은 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여 최초 폐 악화까지의 시간의 길이를 증가시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 증가시키는 것은 약 1일, 약 3일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주만큼 증가시키는 것, 또는 적어도 약 1일, 적어도 약 3일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주 또는 적어도 약 6주만큼 증가시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 증가시키는 것은 약 20일 내지 약 100일, 또는 약 30일 내지 약 100일, 또는 약 20일 내지 약 75일, 또는 약 20일 내지 약 50일, 또는 약 20일 내지 약 40일 증가시키는 것을 포함한다.

[0024] 기관지확장증을 치료하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 치료하는 것은 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 속도와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자에서 폐 악화의 속도를 감소시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 속도는 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 21개월 또는 약 24개월의 기간에 걸쳐 계산된다. 추가 실시양태에서, 환자에서 폐 악화의 속도는 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 속도와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 적어도 약 70%만큼 감소된다.

[0025] 기관지확장증을 치료하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 이 실시양태에서, 치료하는 것은 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 지속기간과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자에서 폐 악화의 지속기간을 감소시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간 또는 약 72시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 96시간, 적어도 약 120시간, 적어도 약 144시간 또는 적어도 약 168시간의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 6시간 내지 약 96시간, 약 12시간 내지 약 96시간, 약 24시간 내지 약 96시간, 약 48시간 내지 약 96시간 또는 약 48시간 내지 약 168시간의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 1일 내지 약 1주, 약 2일 내지 약 1주, 약 3일 내지 약 1주, 약 4일 내지 약 1주, 약 5일 내지 약 1주 또는 약 6일 내지 약 1주의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 1일 내지 약 2주, 약 2일 내지 약 2주, 약 4일 내지 약 2주, 약 6일 내지 약 2주, 약 8일 내지 약 2주 또는 약 10일 내지 약 2주의 감소된 지속기간이다.

[0026] 기관지확장증을 치료하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 이 실시양태에서, 치료하는 것은 치료 전 환자의 폐 기능과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자의 폐 기능을 개선하는 것을 포함한다.

[0027] 한 실시양태에서, 폐 기능의 개선은, 치료 전 환자의 1초간 강제 호기량 (FEV₁)과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, FEV₁의 증가이다. 추가 실시양태에서, FEV₁의 증가는 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50%만큼의 증가이다. 또 다른 실시양태에서, FEV₁의 증가는 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼의 증가이다. 또 다른 실시양태에서, FEV₁의 증가는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 50% 또는 약 25% 내지 약 50%만큼의 증가이다. 더욱 또 다른 실시양태에서, FEV₁의 증가는 약 25 mL 내지 약 500 mL, 또는 약 25 mL 내지 약 250 mL의 증가이다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 상기 환자에서 폐 기능의 개선은, 치료 전 환자의 폐 기능과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 강제 폐활량(forced vital capacity) (FVC)의 증가이다. 추가 실시양태에서, FVC의 증가는 치료 전 환자의 FVC와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 1%만큼의 증가, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85% 또는 약 90%만큼의 증가이다.

[0029] 기관지확장증을 치료하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 치료하는 것은 치료 전 환자의 삶의 질 (QOL)과 비교하여, 환자의 QOL을 개선하는 것을 포함한다. QOL을 레스터 기침 설문지(Leicester Cough Questionnaire) (LCQ), 세인트 조지 호흡기 설문지(St. George's Respiratory Questionnaire) (SGRQ), 또는 삶의 질-기관지확장증 (QOL-B) 설문지에 의해 평가한다.

[0030] 기관지확장증을 치료하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 이 실시양태에서, 치료하

는 것은 치료 전 활성 호중구 엘라스타제 (NE) 가래(sputum) 농도와 비교하여, 환자에서 활성 NE 가래 농도를 감소시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 활성 NE 가래 농도를 감소시키는 것은 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%만큼 감소시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나를 통해 치료된 환자는 치료되지 않은 환자와 비교하여 더 낮은 NE 가래 농도를 갖는다. 추가 실시양태에서, 활성 NE 가래 농도는 치료되지 않은 환자의 활성 NE 농도보다 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70% 더 낮다.

[0031] 기관지확장증을 치료하는 방법의 더욱 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여한다. 이 실시양태에서, 치료하는 것은 머레이(Murray)의 가래 컬러 차트에 의해 측정 시, 치료 전 환자의 가래 색과 비교하여 환자의 가래 색을 연하게 하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 환자의 가래 색을 연하게 하는 것이 환자의 가래 색을 단일 계조(single gradation)만큼 연하게 하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 연하게 하는 것은 화농성 (암황색 및/또는 암록색)에서부터 점액농성 (담황색 및/또는 담록색)으로이다. 또 다른 실시양태에서, 연하게 하는 것은 점액농성 (담황색 및/또는 담록색)에서부터 유점액소(mucoid) (투명)로이다. 또 다른 실시양태에서, 연하게 하는 것은 화농성 (암황색 및/또는 암록색)에서부터 유점액소 (투명)로이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 호중구는 4종의 주요 유형의 과립을 함유한다: (i) 아주르화성 또는 1차 과립, (ii) 특이적 또는 2차 과립, (iii) 젤라티나제 또는 3차 과립, 및 (iv) 분비 과립. 아주르화성 과립은 골수에서의 호중구 성숙 동안에 처음으로 형성되는 것으로 여겨지며 관련 호중구 세린 프로테아제 (NSP): 호중구 엘라스타제 (NE), 프로테이나제 3, 및 카텡신 G의 발현을 특징으로 한다. 리소솜성 시스템인 디펩티딜 펩티다제 1 (DPP1)은 아주르화성 과립 어셈블리 동안에 그들의 전구체로부터 N-말단 디펩티드 서열을 제거함으로써 이들 3종의 NSP를 활성화시키는 프로테아제이다 (Pham et al. (2004). J Immunol. 173(12), pp. 7277-7281). DPP1은 조직에서 광범위하게 발현되나, 호중구와 같은 조혈 계통의 세포에서 고도로 발현된다.

[0033] 염증성 시야(inflammatory sight)에서 호중구 활성화 시 세포외 환경으로 풍부하게 분비된 3종의 NSP는 반응성 산소 종과 함께 작용하여 과고리소솜 내부에 휩싸인 미생물의 분해를 돕는 것으로 생각된다. 방출된 프로테아제의 분해가 원형질 막의 외부 표면 상에 활성 형태로 결합된 채 남아있어 가용성 및 막-결합 NSP 둘 다 다양한 생체분자 예컨대 케모카인, 시토카인, 성장 인자, 및 세포 표면 수용체의 활성을 조절할 수 있다. 조절은 각각의 생체분자를 활성 형태로 전환시키거나 생체 분자를 단백질분해성 절단에 의해 분해시킴으로써 발생하는 것으로 생각된다. 분비된 프로테아제는 점액 분비를 자극하고 점액섬모 청소를 억제할 수 있으나, 또한 림프구를 활성화시키고 세포 아포토시스 및 유착 분자를 절단할 수 있다 (문헌 [Bank and Ansorge (2001). J Leukoc Biol. 69, pp. 197-206]; [Pham (2006). Nat Rev Immunol. 6, pp. 541-550]; [Meyer-Hoffert (2009). Front Biosci. 14, pp. 3409-3418]; [Voynow et al. (2004). Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 287, pp. L1293-302]; 상기 문헌 각각의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다).

[0034] 프로테아제와 항프로테아제 사이의 생리적 균형이 폐의 결합 조직의 유지에 필요하다. 예를 들어, 프로테아제에 유리한 불균형은 폐 손상을 결과할 수 있다 (문헌 [Umeki et al. (1988). Am J Med Sci. 296, pp. 103-106]; [Tetley (1993). Thorax 48, pp. 560-565]; 상기 문헌 각각의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다).

[0035] 본원에 제공된 방법은 DPP1의 가역적인 억제제를 사용한다. 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 본원에 제공된 방법을 통해 투여되는, 화학식 (I)의 화합물은 염증 및 점액 과분비를 감소시킴으로써 유의한 효과를 가지며, 이는 결국 기관지확장증 환자에서 폐 악화의 감소, 폐 악화의 속도의 감소, 및/또는 기침, 가래 생성, 및/또는 폐 기능 (예를 들어, 1초간 강제 호기량 [FEV₁])의 개선을 야기하는 것으로 생각된다. 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 본원에 제공된 방법은 폐 기능 저하 및/또는 폐 조직 파괴의 가속화된 속도를 감소시킴으로써 기관지확장증 진행을 변형시키는 것으로 생각된다.

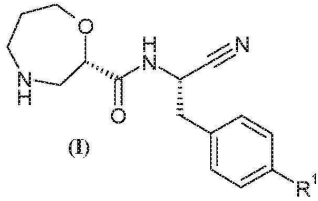
[0036] 본 명세서에서 한 군이 "상기에 정의된"에 의해 한정되는 경우, 상기 군은 최초의 발생 및 가장 넓은 정의뿐만 아니라 그 군에 대한 각각의 그리고 모든 다른 정의를 포괄함을 이해하여야 한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같이, "C₁₋₃"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 탄소 기를 의미한다.

[0038] 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘 다를 포함하고, 치환 또는 비-치환될 수 있다. "알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0039] 용어 "제한상 허용되는"은, 달리 언급되지 않는 한, 모이어티 (예를 들어 염, 투여 형태 또는 부형제)를 타당한 의학적 판단에 따라 사용하기에 적절한 것으로서 특성화하는데 사용된다. 일반적으로, 제약상 허용되는 모이어티는 모이어티가 가질 수 있는 임의의 유해 효과보다 우수한 하나 이상의 이점을 갖는다. 유해 효과는, 예를 들어, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및 다른 문제 및 합병증을 포함할 수 있다.

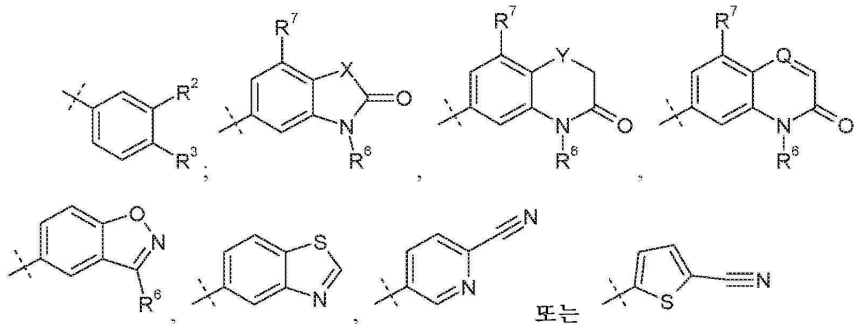
[0040] 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 투여를 통해 기관지확장증 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다:



[0041]

[0042] 여기서,

[0043] R¹은



[0044]

[0045] 이고;

[0046] R²는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고;

[0047] R³은 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고;

[0048] R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 또는 테트라히드로피란에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬이고;

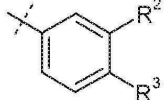
[0049] R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이고;

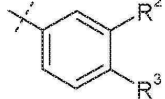
[0050] X는 O, S 또는 CF₂이고;

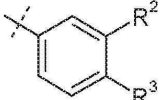
[0051] Y는 O 또는 S이고;

[0052] Q는 CH 또는 N이다.

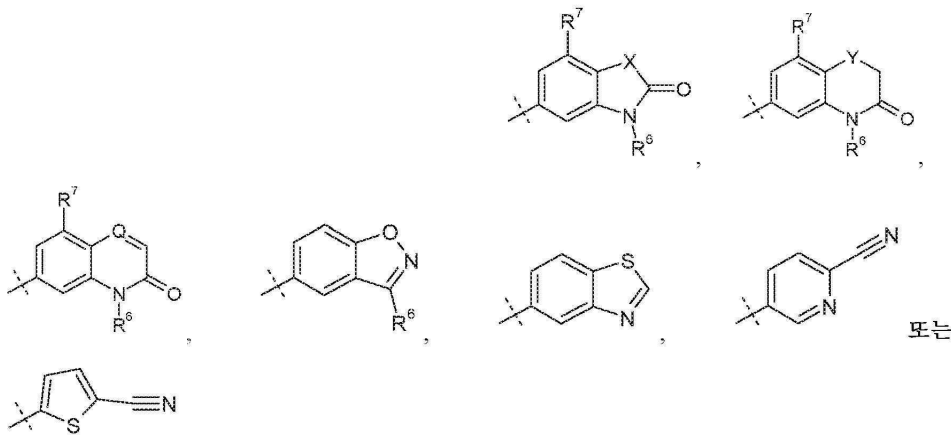
[0053] 기관지확장증은 낭포성 섬유증 환자에 존재할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증은 낭포성 섬유증 (비-CF 기관지확장증)과 연관되어 있지 않다.

[0054] 한 실시양태에서 R^1 은  이고; R^2 는 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬이고; R^3 은 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬, CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

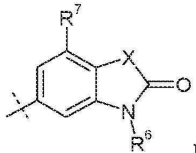
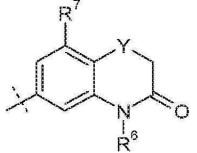
[0055] 추가 실시양태에서, R^1 은  이고; R^2 는 수소, F, Cl 또는 C₁₋₃알킬이고; R^3 은 수소, F, Cl, CN 또는 SO₂C₁₋₃알킬이다.

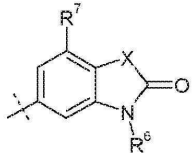
[0056] 또 다른 실시양태에서, R^1 은  이고; R^2 는 수소, F 또는 C₁₋₃알킬이고; R^3 은 수소, F 또는 CN이다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, R^1 은

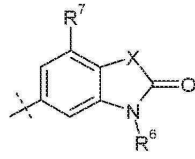


[0058] 이고; X는 O, S 또는 CF₂이고; Y는 O 또는 S이고; Q는 CH 또는 N이고; R^6 은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 또는 테트라히드로피란에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬 이고; R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH₃이다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, R^1 은  또는  이고; X는 O, S 또는 CF₂이고; Y는 O 또는 S이고; R^6 은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 또는 테트라히드로피란에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬이고; R^7 은 수소, F, Cl 또는 CH₃이다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, R^1 은  이고; X는 O, S 또는 CF₂이고; R^6 은 1, 2 또는 3개의 F에 의해

임의로 치환된 C₁₋₃알킬이고; R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이다.



[0062] 또 다른 실시양태에서, R¹은 C₁₋₃알킬이고; R⁷은 수소이다.

[0063] 한 실시양태에서, R²은 수소, F, Cl, Br, OSO₂C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃알킬이다.

[0064] 추가 실시양태에서, R²은 수소, F, Cl 또는 C₁₋₃알킬이다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, R²은 수소, F 또는 C₁₋₃알킬이다.

[0066] 한 실시양태에서, R³은 수소, F, Cl, Br, CN, CF₃, SO₂C₁₋₃알킬 CONH₂ 또는 SO₂NR⁴R⁵이고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0067] 추가 실시양태에서, R³은 수소, F, Cl, CN 또는 SO₂C₁₋₃알킬로부터 선택된다.

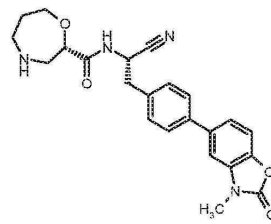
[0068] 또 다른 실시양태에서, R³은 수소, F 또는 CN으로부터 선택된다.

[0069] 한 실시양태에서, R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환되고/거나 OH, OC₁₋₃알킬, N(C₁₋₃알킬)₂, 시클로프로필, 또는 테트라히드로피란으로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬이다.

[0070] 추가 실시양태에서, R⁶은 1, 2 또는 3개의 F에 의해 임의로 치환된 C₁₋₃알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R⁶은 메틸 또는 에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R⁶은 메틸이다.

[0071] 한 실시양태에서, R⁷은 수소, F, Cl 또는 CH₃이다. 추가 실시양태에서 R⁷은 수소이다.

[0072] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조



사졸-5-일)페닐]에틸}-1,4-옥사제관-2-카르복스아미드: 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0073] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같다:

[0074] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노비페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제관-2-카르복스아미드,

[0075] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제관-2-카르복스아미드,

[0076] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3,7-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제관-2-카르복스아미드,

[0077] 4'-[(2S)-2-시아노-2-[(2S)-1,4-옥사제관-2-일카르보닐]아미노]에틸]비페닐-3-일 메탄술포네이트,

[0078] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-1,2-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제관-2-카르복스아미드,

- [0079] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0080] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(3',4'-디플루오로비페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0081] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(6-시아노피리딘-3-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0082] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0083] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-7-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0084] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0085] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0086] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0087] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3,3-디플루오로-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0088] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(7-플루오로-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0089] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0090] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(시클로프로필메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0091] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0092] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(프로판-2-일)-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0093] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-6-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0094] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2-메톡시에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0095] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(5-시아노티오펜-2-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0096] (2S)-N-[(1S)-2-(4'-카르바모일-3'-플루오로비페닐-4-일)-1-시아노에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0097] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0098] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0099] (2S)-N-((1S)-2-[4-(7-클로로-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0100] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[3-(2,2-디플루오로에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0101] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-{4-[2-옥소-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일]페닐}에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,

- [0102] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0103] (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4'-(메틸술포닐)비페닐-4-일]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0104] (2S)-N-((1S)-2-[4'-(아제티딘-1-일술포닐)비페닐-4-일]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0105] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-플루오로비페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0106] (2S)-N-((1S)-2-[4-(1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]-1-시아노에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는
- [0107] (2S)-N-[(1S)-1-시아노-2-(4'-시아노비페닐-4-일)에틸]-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드,
- [0108] 또는 전술한 화합물 중 1종의 제약상 허용되는 염.
- [0109] 본원에 제공된 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을, 치료를 필요로 하는 기관지확장증 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 디펩티딜 펩티다제 1 (DPP1) 활성의 억제제이다. 기관지확장증은 낭포성 섬유증을 가진 환자, 또는 낭포성 섬유증을 갖지 않은 환자 (때때로 "낭포성 섬유증과 무관한 기관지확장증" 또는 "비-CF 기관지확장증"으로 칭해짐)에 있을 수 있다. 투여 경로는 경구 투여를 포함한다. 투여 일정은 방법의 사용자, 예를 들어 처방 의사에 의해 결정될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여는 1일 1회이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 1일 2회이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 격일로, 주 3회 또는 주 4회이다.
- [0110] 비-CF 기관지확장증은 범위가 유전병에서 보유된 기도 이물질에 이르는 수많은 병인론에 기인하거나 이와 연관된 것으로 보고되어 있으며, 전신 질환, 흔한 호흡기 질환 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)뿐만 아니라 드문 질환 예컨대 사르코이드증을 가진 환자에 존재하는 것으로 보고되어 있다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Chang and Bilton (2008). Thorax 63, pp. 269-276]).
- [0111] 기관지확장증은 많은 질환 과정으로부터 생기는 병리학적 종말점으로 여겨지며, 확장된 후막(thick-walled) 기관지를 특징으로 하는 지속성 또는 진행성 병태이다. 증상은 간헐적인 에피소드의 가래배출과 국소성 감염에서 종종 다량의 화농성 가래가 지속성 일일 가래배출에 영향을 받는 폐의 영역까지 다양하다. 기관지확장증은 다른 비특이적 호흡기 증상과 연관이 있을 수 있다. 기관지확장증의 근본적인 병리학적 과정은 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 염증이 과정에 중심이 되는 사건 또는 일련의 사건으로부터 생기는 기도의 손상으로서 보고되어 있다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Guideline for non-CF Bronchiectasis, Thorax, July 2010, V. 65(Suppl 1)]).
- [0112] 용어 "치료하는"은 한 실시양태에서, 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 걸리기 쉬울 수 있으나 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상 또는 준임상 증상을 경험하지 않거나 나타내지 않는 환자에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것; (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것 (즉, 질환의 발달, 또는 유지 치료의 경우에, 적어도 하나의 임상 증상 또는 준임상 증상의, 그의 재발을 저지하거나, 감소시키거나 지연시키는 것); (3) 병태를 경감시키는 것 (즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 그의 임상 증상 또는 준임상 증상 중 적어도 1종의 회귀를 야기하는 것). 한 실시양태에서, 임상 증상은 폐 악화 및/또는 (4) 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증의 예방이다.
- [0113] 예방은 기관지확장증의 에피소드를 이전에 앓은 적이 있거나, 또는 달리 기관지확장증의 위험이 증가하는 것으로 간주되는 사람의 치료와 특히 관련되는 것으로 예상된다. 이와 같이, 본 발명의 한 실시양태에서, 기관지확장증의 예방을 필요로 하는 환자에서 기관지확장증의 예방을 제공하는 방법이 제공된다. 기관지확장증의 예방을 필요로 하는 환자는, 한 실시양태에서, 기관지확장증의 에피소드를 이전에 앓은 적이 있거나, 또는 기관지확장증으로 진단받을 위험이 증가한다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조티아졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여가 호중구 엘라스타제 활성을 억제함으로써 기관지확장증 환자에서 관찰되는 조직 파괴 및 감염/염증/손상된 점액섬모 청소의 사이클을 중단시키는 것으로 생각된다.
- [0114] 본원에 사용된 바와 같은 "폐 악화"는, 환자에 의해 적어도 48시간 동안 나타나는 다음 증상: (1) 기침 증가; (2) 증가된 가래 부피 또는 가래 점도도의 변화; (3) 가래 화농의 증가; (4) 호흡 곤란 증가 및/또는 운동 내성 감소; (5) 피로감 및/또는 권태감; (6) 객혈 중 3종 이상이다. 한 실시양태에서, 상기 3종 이상의 증상은 상기

증상을 나타내는 환자에게 항생제(들)를 처방하는 의사의 결정을 결과한다.

[0115] 한 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 치료하는 것은 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여, 폐 악화까지의 시간의 길이를 증가시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 폐 악화까지의 시간의 길이는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여 적어도 약 20일 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화까지의 시간의 길이는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여 약 20 내지 약 100일 증가한다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화까지의 시간의 길이는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여 약 25 내지 약 100일, 약 30 내지 약 100일, 약 35 내지 약 100일 또는 약 40 내지 약 100일 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 증가는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여 약 25 내지 약 75일, 약 30 내지 약 75일, 약 35 내지 약 75일 또는 약 40 내지 약 75일이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화까지의 시간의 증가는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 폐 악화까지의 시간의 길이와 비교하여 약 30 내지 약 60일이다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복시아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0116] 한 실시양태에서, 폐 악화 사이의 시간을 증가시키는 것은 약 1일, 약 3일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주 또는 약 6주만큼의 증가, 또는 적어도 약 1일, 적어도 약 3일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주 또는 적어도 약 6주만큼 증가시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 증가시키는 것은 약 20일 내지 약 100일, 또는 약 30일 내지 약 100일, 또는 약 20일 내지 약 75일, 또는 약 20일 내지 약 50일, 또는 약 20일 내지 약 40일 증가시키는 것을 포함한다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복시아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 경구 투여된다. 치료하는 것은 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 속도와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 폐 악화의 속도를 감소시키는 것을 포함한다. 폐 악화의 속도는 악화의 횟수를 특정 시간 기간, 예를 들어, 1일, 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 12개월, 약 15개월, 약 18개월, 약 21개월 또는 약 24개월으로 나누어 계산할 수 있다. 악화의 속도의 감소는, 한 실시양태에서, 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 속도와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 적어도 약 70%만큼의 감소이다.

[0118] 또 다른 실시양태에서, 악화의 속도의 감소는, 한 실시양태에서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%만큼의 감소이다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복시아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0119] 더욱 또 다른 실시양태에서, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 경구 투여된다. 상기 방법은 치료 전에 환자에 의해 경험된 폐 악화의 지속기간과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 폐 악화의 지속기간을 감소시키는 것을 포함한다. 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 12시간, 약 24시간, 약 48시간 또는 약 72시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 96시간, 적어도 약 120시간, 적어도 약 144시간 또는 적어도 약 168시간의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 6시간 내지 약 96시간, 약 12시간 내지 약 96시간, 약 24시간 내지 약 96시간, 약 48시간 내지 약 96시간 또는 약 48시간 내지 약 168시간의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 1일 내지 약 1주, 약 2일 내지 약 1주, 약 3일 내지 약 1주, 약 4일 내지 약 1주, 약 5일 내지 약 1주 또는 약 6일 내지 약 1주의 감소된 지속기간이다. 또 다른 실시양태에서, 폐 악화의 감소된 지속기간은 약 1일 내지 약 2주, 약 2일 내지 약 2주, 약 4일 내지 약

2주, 약 6일 내지 약 2주, 약 8일 내지 약 2주 또는 약 10일 내지 약 2주의 감소된 지속기간이다.

- [0120] 감소된 지속기간은, 또 다른 실시양태에서, 약 6시간 내지 약 96시간, 약 12시간 내지 약 96시간, 약 24시간 내지 약 96시간, 약 48시간 내지 약 96시간 또는 약 48시간 내지 약 168시간만큼의 감소이다.
- [0121] 감소된 지속기간은 한 실시양태에서 치료 동안에 경험된 악화의 평균 감소이다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0122] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증을 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 경구 투여된다. 이 실시양태에서, 치료하는 것은 치료 전 환자의 폐 악화-관련 입원의 횟수와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자의 폐 악화-관련 입원의 횟수를 감소시키는 것을 포함한다. 입원의 횟수는 한 실시양태에서, 치료 기간에 걸쳐 측정하고 치료 전에 시간의 동일 길이와 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자에서 비교하였다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0123] 본원에 제공된 방법의 한 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조성물을 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 전에 환자에서 폐 기능과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자에서 폐 기능을 증가시키는 것을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 한 실시양태에서, (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복스아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0124] 폐 기능의 증가는 한 실시양태에서, 폐활량측정법에 의해 특정된다.
- [0125] 폐 기능을 증가시키는 것은, 한 실시양태에서, 치료 전에 각각의 값과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 기관지확장제 투여 후 1초간 강제 호기량 (FEV₁)을 증가시키는 것, 강제 폐활량 (FVC)을 증가시키는 것, 최고 호기 유량 (PEFR)을 증가시키는 것, 또는 25% 내지 75%의 FVC의 강제 호기 유량(forced expiratory flow) (FEF₂₅₋₇₅)을 증가시키는 것을 포함한다. 증가시키는 것은, 한 실시양태에서, 각각의 값의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50%만큼이다. 증가시키는 것은, 한 실시양태에서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45% 또는 적어도 약 50%만큼이다. 또 다른 실시양태에서, 증가는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30% 또는 약 5% 내지 약 20%만큼이다. 더욱 또 다른 실시양태에서, 증가시키는 것은 약 10% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 50% 또는 약 25% 내지 약 50%만큼이다.
- [0126] 예를 들어, FEV₁, PEFR 또는 FEF₂₅₋₇₅ 측정을 통한, 폐 기능의 평가는, 한 실시양태에서, 치료 전에, 예를 들어 치료 직전에 환자에서 폐 기능을 치료 동안의 시점과, 치료 동안에, 또는 치료 완료 후에 측정된 평균값과 비교하는 것을 포함한다.
- [0127] 본원에 제공된 바와 같이, 본 발명의 방법을 통한 치료는, 한 실시양태에서, 환자에서 폐 기능을 개선하는 것을 포함하며, 여기서 폐 기능은 폐활량측정법에 의해 측정된다. 폐활량측정법은 개인이 어떻게 공기량을 들이마시거나 내쉬는지를 측정하는 생리적 검사이다. 폐활량측정법으로 측정된 주요 신호는 부피 또는 유량일 수 있다. 본원에 기재된 방법의 경우, 폐활량측정법에 의한 폐 기능 검사 (PFT) (예를 들어, FEV₁, FVC, PEFR, 및 FEF₂₅₋₇₅)는 미국 흉부 학회(American Thoracic Society) (ATS) / 유럽 호흡기 학회(European Respiratory Society) (ERS) 기준에 따라 수행하며, 예를 들어, 밀러(Miller) 등에 의해 제시된 바와 같다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 문헌 [Miller et al. (2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38]).
- [0128] 한 실시양태에서, 폐활량계는 15초 이상, 예를 들어, ≥ 20초, ≥ 25초, ≥ 30초, ≥ 35초 동안 부피를 추적할 수 있다. 폐활량계는 한 실시양태에서 ≥ 8 L (BTPS)의 부피를 정확도 적어도 ± 3%의 관독값 또는 ± 0.050 L 로, 어느 쪽이든 더 큰 값으로, 0 내지 14 L · s⁻¹ 사이의 유량으로 측정할 수 있다. 한 실시양태에서, 14 L · s⁻¹

에서의 폐활량계의 기류의 총 저항은 $< 1.5 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ($0.15 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)이다. 한 실시양태에서, 폐활량계의 전체 저항은 환자와 폐활량계 사이에 삽입될 수 있는 포함된 임의의 튜빙, 밸브, 프리-필터(pre-filter) 등으로 측정한다. 수증기 응축으로 인한 저항의 변화를 나타내는 장치에 관하여, 한 실시양태에서 폐활량계의 정확도 요건은 기기로부터 흡기 없이 10분 기간으로 수행되는 최대 8회 연속 FVC 조작(manuever)을 위한 BTPS (체온, 수증기로 포화된, 주위 압력) 조건하에 충족된다.

[0129] 본원에 기재된 강제 호기 조작에 관하여, 한 실시양태에서, 밀러 등의 표 6에 제시된 바와 같은 범위 및 정확도 권장이 충족된다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 문헌 [Miller et al. (2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38]).

[0130] 한 실시양태에서, 폐 기능의 개선은 강제 폐활량 (FVC), 즉, 최대 흡기로부터 최대로 강제된 노력으로 내선 공기의 최대 부피에서의 개선이다. 이 측정은 체온 및 수증기로 포화된 주위 압력 (BTPS)에서 리터로 표시된다.

[0131] "강제 폐활량" (FVC)은 완전 흡기의 위치로부터 시작하여 완전 호기시 종료되는 강제 호기 동안에 발산하는 가스의 부피를 나타내며 치료 효능의 한 척도이다. 본원에 제공된 방법의 한 실시양태에서, 환자의 폐 기능을 개선하는 것은 치료 전 환자의 FVC와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자의 FVC를 개선하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료된 환자의 FVC는 치료 전 환자의 FVC와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 1%만큼 더 크거나, 약 2%만큼 더 크거나, 약 3%만큼 더 크거나, 약 4%만큼 더 크거나, 약 5%만큼 더 크거나, 약 6%만큼 더 크거나, 약 7%만큼 더 크거나, 약 8%만큼 더 크거나, 약 9%만큼 더 크거나, 약 10%만큼 더 크거나, 약 11%만큼 더 크거나, 약 12%만큼 더 크거나, 약 13%만큼 더 크거나, 약 14%만큼 더 크거나, 약 15%만큼 더 크거나, 약 16%만큼 더 크거나, 약 17%만큼 더 크거나, 약 18%만큼 더 크거나, 약 19%만큼 더 크거나, 약 20%만큼 더 크거나, 약 25%만큼 더 크거나, 약 30%만큼 더 크거나, 약 35%만큼 더 크거나, 약 40%만큼 더 크거나, 약 45%만큼 더 크거나, 약 50%만큼 더 크거나, 약 55%만큼 더 크거나, 약 60%만큼 더 크거나, 약 65%만큼 더 크거나, 약 70%만큼 더 크거나, 약 75%만큼 더 크거나, 약 80%만큼 더 크거나, 약 85%만큼 더 크거나 약 90%만큼 더 크다.

[0132] FVC 조작은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차에 따라 수행될 수 있다. 간단히 말하면, FVC 조작의 3개의 구별되는 단계는 (1) 최대 흡기; (2) 호기의 "블라스트(blast)" 및 (3) 시험 종료까지의 계속되는 완전 호기 (EOT). 조작은 폐쇄 회로 방법 또는 개방 회로 방법을 통해 수행될 수 있다. 어느 경우에도, 대상체는 총 폐용량 (TLC)에서 1초 미만의 일시 정지로 신속하고 완전히 흡기한다. 그 다음에 대상체는 깨끗한 자세를 유지하면서 더 이상 공기를 배출할 수 없을 때까지 최대로 호기한다. 호기는 폐로부터의 공기의 "블라스트"로 시작한 다음에 완전히 호기하라고 권장된다. 대상체의 열중한 코칭은 최소 3회 조작에 대해 계속된다.

[0133] 폐 기능의 개선은, 한 실시양태에서, 치료 직전에 폐 기능과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여 개선이다. 추가 실시양태에서, 폐 기능을 개선하는 것은 치료 전 환자의 1초간 강제 호기량 (FEV₁)과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자의 FEV₁과 비교하여, 환자의 FEV₁을 증가시키는 것을 포함한다. FEV₁은 강제 폐활량 조작의 시작으로부터 특정된 시간 (전형적으로 1초, 즉 FEV₁) 내에서 발산되는 가스의 양이다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 문헌 [Quanjer et al. (1993). Eur. Respir. J. 6, Suppl. 16, pp. 5-40]).

[0134] FEV₁의 증가는, 한 실시양태에서, 적어도 약 5%, 예를 들어, 약 5% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 15% 내지 약 50%의 증가이다. 또 다른 실시양태에서, 치료된 환자의 FEV₁은 치료 전 환자의 FEV₁과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 1%만큼 더 크거나, 약 2%만큼 더 크거나, 약 3%만큼 더 크거나, 약 4%만큼 더 크거나, 약 5%만큼 더 크거나, 약 6%만큼 더 크거나, 약 7%만큼 더 크거나, 약 8%만큼 더 크거나, 약 9%만큼 더 크거나, 약 10%만큼 더 크거나, 약 11%만큼 더 크거나, 약 12%만큼 더 크거나, 약 13%만큼 더 크거나, 약 14%만큼 더 크거나, 약 15%만큼 더 크거나, 약 16%만큼 더 크거나, 약 17%만큼 더 크거나, 약 18%만큼 더 크거나, 약 19%만큼 더 크거나, 약 20%만큼 더 크거나, 약 25%만큼 더 크거나, 약 30%만큼 더 크거나, 약 35%만큼 더 크거나, 약 40%만큼 더 크거나, 약 45%만큼 더 크거나, 약 50%만큼 더 크거나, 약 55%만큼 더 크거나, 약 60%만큼 더 크거나, 약 65%만큼 더 크거나, 약 70%만큼 더 크거나, 약 75%만큼 더 크거나, 약 80%만큼 더 크거나, 약 85%만큼 더 크거나, 또는 약 90%만큼 더 크다.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 폐 기능을 개선하는 것은 치료 전 환자의 FEV₁과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 환자의 FEV₁을 약 25 mL 내지 약 500 mL, 또는 약 25 mL 내지 약 250 mL, 또는 약 50 mL

내지 약 200 mL만큼 증가시키는 것을 포함한다.

- [0136] 한 실시양태에서, 폐 기능을 개선하는 것은 FVC의 25% 내지 75%의 평균 강제 호기 유량 (FEF₂₅₋₇₅) (최대 중간-호기 유량(mid-expiratory flow)으로도 칭해짐)을, 환자 치료 전 환자의 FEF₂₅₋₇₅와 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 개선하는 것이다. 측정은 FVC 측정의 유효성 및 호기 노력의 수준에 따라 다르다. FEF₂₅₋₇₅ 지수는 FEV₁과 FVC의 가장 큰 합계로 불로우(blow)로부터 취한다.
- [0137] 한 실시양태에서, 폐 기능을 개선하는 것은 환자의 최고 호기 유량 (PEFR)을 개선하는 것을 포함한다. 개선은 치료 직전에 PEFR과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여 개선이다. PEFR은 대상체에 의해 호기될 수 있는 공기의 가장 빠른 비율을 측정한다. 한 실시양태에서, 치료된 환자의 PEFR은 환자 치료 전 환자의 PEFR과 비교하여, 또는 치료되지 않은 기관지확장증 환자와 비교하여, 약 1%만큼 더 크거나, 약 2%만큼 더 크거나, 약 3%만큼 더 크거나, 약 4%만큼 더 크거나, 약 5%만큼 더 크거나, 약 6%만큼 더 크거나, 약 7%만큼 더 크거나, 약 8%만큼 더 크거나, 약 9%만큼 더 크거나, 약 10%만큼 더 크거나, 약 11%만큼 더 크거나, 약 12%만큼 더 크거나, 약 13%만큼 더 크거나, 약 14%만큼 더 크거나, 약 15%만큼 더 크거나, 약 16%만큼 더 크거나, 약 17%만큼 더 크거나, 약 18%만큼 더 크거나, 약 19%만큼 더 크거나, 약 20%만큼 더 크거나, 약 25%만큼 더 크거나, 약 30%만큼 더 크거나, 약 35%만큼 더 크거나, 약 40%만큼 더 크거나, 약 45%만큼 더 크거나, 약 50%만큼 더 크거나, 약 55%만큼 더 크거나, 약 60%만큼 더 크거나, 약 65%만큼 더 크거나, 약 70%만큼 더 크거나, 약 75%만큼 더 크거나, 약 80%만큼 더 크거나, 약 85%만큼 더 크거나 약 90%만큼 더 크다.
- [0138] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기관지확장증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료하는 것은 치료 전 환자의 삶의 질, 예를 들어, 기준선 값과 비교하여, 환자의 삶의 질 (QOL)을 증가시키는 것을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 한 실시양태에서, (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0139] 한 실시양태에서, 환자의 QOL은 삶의 질-기관지확장증 (QOL-B) 설문지에 의해 평가된다. QOL-B 설문지는 기관지확장증을 가진 대상체에 대한 증상, 기능 및 건강-관련 QOL을 평가하는 검증된 자기-관리 환자 보고 결과 (Patient Reported Outcome) (PRO)이다 (문헌 [Quittner et al. (2014). Chest 146(2), pp. 437-448; Quittner et al. (2015) Thorax 70(1), pp. 12-20], 상기 문헌 각각은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함됨). QOL-B는 8개 영역 (호흡기 증상, 신체 기능, 역할 기능, 감정적 기능, 사회 기능, 활력, 건강 인식 및 치료 부담)에서 37개의 항목을 함유한다.
- [0140] 또 다른 실시양태에서, 환자의 QOL은 레스터 기침 설문지 (LCQ)를 통해 평가된다. QOL의 개선은 한 실시양태에서, 환자에 대한 LCQ 점수에서 기준선 (치료 전에)으로부터의 변화이다. LCQ는 기침이 흔한 증상인 기관지확장증 및 기타 증상을 가진 대상체에서 QOL에 대한 기침을 평가하는 검증된 설문지이다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함됨, 문헌 [Murray et al. (2009). Eur Respir J. 34: 125-131]). LCQ는 19개의 항목을 포함하며 완료까지 5 내지 10분이 소요된다. 각각의 항목은 7-점 리커트 척도(Likert scale)로 지난 2주에 걸쳐 증상 또는 증상의 영향을 평가한다. 세 영역 (신체적, 심리적 및 사회적)의 점수는 각각의 영역에 대한 평균 (범위 1 내지 7)으로서 계산된다. 전체 점수 (범위 3 내지 21)는 영역 점수를 함께 더함으로써 또한 계산된다. 점수가 높을수록 QOL이 양호함을 나타낸다.
- [0141] 또 다른 실시양태에서, 환자의 QOL은 세인트 조지 호흡기 설문지 (SGRQ)에 의해 평가된다. QOL의 개선은 한 실시양태에서, 환자에 대한 SGRQ 점수에서 기준선 (치료 전에)으로부터의 변화이다. 세인트 조지 호흡기 설문지 (SGRQ)는 만성 기류 제한을 가진 대상체에서 건강-관련 건강 상태를 측정하고 수치화하기 위해 고안된 50가지 질문으로 자기-관리된다 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함됨, 문헌 [Jones et al. (1991). Respir Med. 85 Suppl B 25-31; discussion 33-7]). SGRQ는 3가지 건강 영역: (1) 증상 (호흡기 증상에 기인한 고통), (2) 활동 (이동성과 신체 활동에 대한 방해의 영향), 그리고 (3) 영향 (고용, 건강의 개인적 제어, 약물 치료의 필요성과 같은 인자에 대한 질환의 영향)을 평가함으로써 건강 관련 삶의 질을 평가한다. 천식 및 COPD를 가진 대상체에서 상기 3개 영역의 기존 측정치와 널리 관련되어 있는 것으로 나타났다. 이는 또한 NCFBE에서 사용하기 위해 검증되었다. 복합 총 점수는 증상, 활동, 및 영향에 대한 영역 점수의 합계로서 유래되며 여기서 0은 최선의 가능한 점수를 그리고 100은 최악의 가능한 점수이다. 4 단위의 점수의 감소는 일반적으로 QOL의 임상적으로 의미있는 개선으로서 인식된다.
- [0142] 본원에 제공된 기관지확장증을 치료하는 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약

상 허용되는 염을 포함하는 조성물을, 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하며, 여기서 상기 방법은 치료 전 환자의 호중구 엘라스타제 (NE) 가래 농도와 비교하여, 활성 NE 가래 농도를 감소시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여를 통해 투여한다. 추가 실시양태에서, 투여는 1일 1회, 격일로, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 화학식 (I)의 화합물은 한 실시양태에서, (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0143] 활성 NE 가래 농도를 감소시키는 것은, 한 실시양태에서, 약 10%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%만큼 감소시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 활성 NE 가래 농도를 감소시키는 것은 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소시키는 것을 포함한다.

[0144] 본원에 제공된 기관지확장증을 치료하는 더욱 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 기관지확장증의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하며, 여기서 방법은 치료 전 환자의 가래 색과 비교하여, 머레이 2009 (모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 문헌 [Murray et al. (2009). Eur Respir J. 2009; 34:361-364])의 가래 컬러 차트에 의해 측정 시, 환자의 가래 색을 연하게 하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여를 통해 투여한다. 추가 실시양태에서, 투여는 1일 1회, 격일로, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회이다. 화학식 (I)의 화합물은 한 실시양태에서, (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0145] 색을 연하게 하는 것은, 한 실시양태에서, 단일 계조만큼 연하게 하는 것이다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 연하게 하는 것은 화농성 (암황색 및/또는 암록색)에서부터 점액농성 (담황색 및/또는 담록색)으로이다. 또 다른 실시양태에서, 연하게 하는 것은 점액농성 (담황색 및/또는 담록색)에서부터 유점액소 (투명)으로이다.

[0146] 색의 변화는, 또 다른 실시양태에서, 두 계조를 연하게 하는 것이며, 즉, 연하게 하는 것은 화농성 (암황색 및/또는 암록색)에서부터 유점액소 (투명)으로이다.

[0147] 환자가 자력으로 가래를 생산할 수 없는 경우, 가래 유도를 수행한다. 가래 유도는, 한 실시양태에서, 식염수의 환자 분무를 통해 개시된다. 식염수의 비율, 예를 들어, 3% 또는 7% 또는 10% 또는 13%는 방법의 선호도의 사용자에게 기초하여 결정된다. 선택된 식염수는 분무기에 배치되고, 대상체는 바로 앉아 있거나 세미-파울러 자세로 있다. 대상체는 한 실시양태에서, 분무 동안에 비입자를 착용한다. 대상체는 식염수 미스트를 흡입하는 분무기 마우스피스를 통해 천천히 그리고 깊게 숨을 쉰다. 대상체는 빠르게 숨을 쉬는 것이 아니라 천천히 심호흡을 하여 최고 흡기를 잠시 멈추도록 상기시켜 입자의 침착을 허용하도록 한다. 분무 시간은 한 실시양태에서, 10분이다.

[0148] 분무의 종료시, 대상체는 심호흡을 몇번하고, 그/그녀의 입안에서 여분의 타액을 삼키고 가래 샘플을 내뱉도록 지시받는다. 대상체는 깊은 기침 방법 및/또는 허핑(huffing) 기침 방법을 사용하여 강제로 기침하도록 권장된다. 모든 가래는 시료 용기에 둔다. 수집된 가래의 양, 예를 들어, 1 mL 미만, 2 mL 미만, 또는 3 mL 미만이 충분하지 않은 경우, 상기 절차를 반복할 수 있다.

[0149] 본원에서 제공된 방법은 폐 감염을 나타내는 기관지확장증 환자 (예를 들어, 비-CF 기관지확장증 환자)를 치료하는데 이용될 수 있다. 한 실시양태에서, 폐 감염은 미코박테리아 감염이다. 미코박테리아 감염은 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염 또는 비-결핵성 미코박테리움 (NTM)일 수 있다. 본원에 제공된 방법에 의해 치료가능한 환자가 나타낼 수 있는 NTM 감염의 예는 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 아비움 아종 호미니수이스(*M. avium subsp. hominissuis*) (MAH), 엠. 압세수스(*M. abscessus*), 엠. 켈로나에(*M. chelonae*), 엠. 볼레티이(*M. bolletii*), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 울세란스(*M. ulcerans*), 엠. 아비움, 엠. 아비움 복합체(*M. avium complex*) (MAC) (엠. 아비움 및 엠. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*)), 엠. 콘스피쿠움(*M. conspicuum*), 엠. 칸사시이, 엠. 페레그리눔(*M. peregrinum*), 엠. 이뮤노게눔(*M. immunogenum*), 엠. 크세노피(*M. xenopi*), 엠. 마리눔(*M. marinum*), 엠. 말모엔세(*M. malmoense*), 엠. 마리눔, 엠. 뮤코게니쿰(*M. mucogenicum*), 엠. 논크로모게니쿰(*M. nonchromogenicum*), 엠. 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*), 엠. 시미아에(*M. simiae*), 엠. 스메그마티스(*M. smegmatis*), 엠. 스텔가이(*M. szulgai*), 엠. 테라에(*M. terrae*), 엠. 테라에 복합체, 엠. 하에모필룸(*M. haemophilum*), 엠. 게나벤세(*M. genavense*), 엠. 아시아티쿰(*M. asiaticum*), 엠. 시모이데이(*M. shimoidei*), 엠. 고르도나에(*M. gordonae*), 엠. 논크로모게니쿰(*M. nonchromogenicum*), 엠. 트리플렉스(*M. triplex*), 엠. 렌티플라븀(*M. lentiflavum*), 엠. 셀라툼(*M.*

celatum), 엠. 포르투이툼(*M. fortuitum*), 엠. 포르투이툼 복합체 (엠. 포르투이툼 및 엠. 켈로나에) 또는 그의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0150] 기관지확장증 환자가 나타낼 수 있는 기타 폐 감염은 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 및 모락셀라 카타칼리스(*Moraxella catarrhalis*)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 폐 박테리아 감염은 슈도모나스 아에루기노사 감염이다.
- [0151] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 본원에 기재된 방법 중 하나를 통해 기관지확장증의 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0152] 제2 활성 성분은 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증의 치료를 위해, 화학식 (I)의 화합물과 공동으로, 순차적으로 또는 혼합하여 투여된다.
- [0153] 제2 활성 성분은, 한 실시양태에서, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (스테로이드성 또는 비스테로이드성) 예컨대 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드, 프레드니손, 모메타손 푸로에이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손 시페실레이트, 테스 이소부틸릴 시클레소나이드, 클로베타솔 프로피오네이트, 시클레소나이드, 부티소코르트 프로피오네이트, 부데소나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 2,2,2-트리플루오로-N-[(1S,2R)-2-[1-(4-플루오로페닐)인다졸-5-일]옥시-2-(3-메톡시페닐)-1-메틸-에틸]아세트아미드, 또는 3-[5-[(1R,2S)-2-(2,2-디플루오로프로파노일아미노)-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)프로폭시]인다졸-1-일]-N-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]벤즈아미드이다.
- [0154] 제2 활성 성분은, 또 다른 실시양태에서, p38 길항제 예컨대 PH797804 (3-[3-브로모-4-(2,4-디플루오로-벤질옥시)-6-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-4,N-디메틸-벤즈아미드), 로스마피모드, PF03715455 (1-[5-tert-부틸-2-(3-클로로-4-히드록시-페닐)피라졸-3-일]-3-[[2-[3-[2-(2-히드록시에틸술폰)페닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일]술폰]페닐]메틸]우레아) 또는 N-시클로프로필-3-플루오로-4-메틸-5-[3-[[1-[2-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]시클로프로필]아미노]-2-옥소-피라진-1-일]벤즈아미드이다.
- [0155] 제2 활성 성분은, 또 다른 실시양태에서, 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제 예컨대 테오필린 및 아미노필린을 포함한 메틸кс안타닌 또는 선택적 PDE 동종효소 억제제 (PDE4 억제제 또는 이소형 PDE4D의 억제제 포함) 예컨대 테토밀라스트, 로플루밀라스트, 오글레밀라스트, 이부딜라스트, GPD-1116 (3-벤질-5-페닐-1H-피라졸로[4,3-c][1,8]나프티리딘-4-온), 로노밀라스트, NVP ABE 171 (4-[8-(2,1,3-벤족사디아졸-5-일)-1,7-나프티리딘-6-일]벤조산), RPL554 (2-[(2E)-9,10-디메톡시-4-옥소-2-(2,4,6-트리메틸페닐)이미노-6,7-디히드로피리미도[6,1-a]이소퀴놀린-3-일]에틸우레아), CHF5480 ([(Z)-2-(3,5-디클로로-4-피리딜)-1-(3,4-디메톡시페닐)비닐](2S)-2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트), 또는 GSK256066 (6-[3-(디메틸카르바모일)페닐]술폰-4-(3-메톡시아닐리노)-8-메틸-퀴놀린-3-카르복스아미드)이다.
- [0156] 더욱 또 다른 실시양태에서, 제2 활성 성분은 케모카인 수용체 기능의 조정제 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 또는 CCR11의 길항제 (C-C 패밀리의 경우), 예를 들어 CCR1, CCR2B 또는 CCR5 수용체 길항제; CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 또는 CXCR5 (C-X-C 패밀리의 경우), 예를 들어 CXCR2 또는 CXCR3 수용체 길항제; 또는 CX₃CR1 (C-X₃-C 패밀리의 경우)이다. 예를 들어, 제2 활성 성분은 한 실시양태에서, PS-031291 (피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-[(4-클로로-벤질)-메틸-아미드] 1-[(4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드]), CCX-354 (1-[4-(4-클로로-3-메톡시-페닐)피페라진-1-일]-2-[3-(1H-이미다졸-2-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일]에탄올), 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, 나바릭신 (2-히드록시-N,N-디메틸-3-[[2-[[(1R)-1-(5-메틸-2-푸릴)프로필]아미노]-3,4-디옥소-시클로부텐-1-일]아미노]벤즈아미드), SB656933 (1-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-3-(4-클로로-2-히드록시-3-피페라진-1-일)술폰-페닐)우레아), N-[2-[(2,3-디플루오로페닐)메틸술폰]피리미딘-4-일]아제티딘-1-술폰아미드, N-[6-[(1R,2S)-2,3-디히드록시-1-메틸-프로폭시]피리미딘-4-일]아제티딘-1-술폰아미드, 또는 N-[2-[(2,3-디플루오로페닐)메틸술폰]피리미딘-4-일]아제티딘-1-술폰아미드이다.
- [0157] 또 다른 실시양태에서, 제2 활성 성분은 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제 예컨대 TA270 (4-히드록시-1-메틸-3-옥틸옥시-7-시나피노일아미노-

2(1H)-퀴놀리논), PF-4191834 (2H-피란-4-카르복사미드, 테트라히드로-4-[3-[[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]티오]페닐]-), 세틸류톤, CMI977 (1-[4-[4-(2S,5S)-5-[[4-(플루오로페녹시)메틸]테트라히드로푸란-2-일]부트-3-이닐]-1-히드록시-우레아), 피보플라폰 (3-[3-tert-부틸술폰과닐-1-[[4-(6-에톡시-3-피리딜)페닐]메틸]-5-[(5-메틸-2-피리딜)메톡시]인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로판산), GSK2190915 (1H-인돌-2-프로판산, 3-[(1,1-디메틸에틸)티오]-1-[[4-(6-메톡시-3-피리디닐)페닐]메틸]- α , α -디메틸-5-[(2-피리디닐)메톡시]-), 리코켈론, 퀴플라폰 (3-[3-tert-부틸술폰과닐-1-[[4-(4-클로로페닐)메틸]-5-(2-퀴놀릴메톡시)인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로판산), 벨리플라폰 ((2R)-2-시클로펜틸-2-[4-(2-퀴놀릴메톡시)페닐]아세트산), ABT080 (4,4-비스[4-(2-퀴놀릴메톡시)페닐]펜탄산), 질류톤, 자피르투카스트, 또는 몬테루카스트이다.

[0158] 또 다른 실시양태에서, 제2 활성 성분은 CRTh2 길항제 또는 DP2 길항제 예컨대 ACT129968 (2-[2-[(5-아세틸-2-메톡시-페닐)메틸술폰과닐]-5-플루오로-벤즈이미다졸-1-일]아세트산), AMG853 (2-[4-[4-(tert-부틸카르바모일)-2-[(2-클로로-4-시클로프로필-페닐)술폰아미노]페녹시]-5-클로로-2-플루오로-페닐]아세트산), AM211 (2-[3-[2-[[벤질카르바모일(에틸)아미노]메틸]-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-메톡시-페닐]아세트산), 2-[4-아세트아미도-3-(4-클로로페닐)술폰과닐-2-메틸-인돌-1-일]아세트산, (2S)-2-[4-클로로-2-(2-클로로-4-에틸술폰과닐-페녹시)페녹시]프로판산, 2-[4-클로로-2-[2-플루오로-4-(4-플루오로페닐)술폰과닐-페닐]페녹시]아세트산, 또는 (2S)-2-[2-[3-클로로-4-(2,2-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)페닐]-4-플루오로-페녹시]프로판산이다.

[0159] 미엘로퍼옥시다제 길항제 예컨대 레스베라트롤, 피세아타놀, 또는 1-(2-이소프로폭시에틸)-2-티옥소-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-온은, 또 다른 실시양태에서, 조합 요법 실시양태에서의 제2 활성 성분이다.

[0160] 또 다른 조합 요법 실시양태에서, 제2 활성 성분은 톨-유사 수용체 효능제 (예컨대 TLR7 또는 TLR9 효능제); 아데노신 길항제; 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (스테로이드성 또는 비스테로이드성); p38 길항제; PDE4 길항제; 케모카인 수용체 기능의 조정제 (예컨대 CCR1, CCR2B, CCR5, CXCR2 또는 CXCR3 수용체 길항제); 및/또는 CRTh2 길항제이다.

[0161] 한 조합 요법 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기에 제공된 것들 중 하나 이상으로부터 선택된 하나 이상의 추가 활성 성분과 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 기관지확장증, 예를 들어, 비-CF 기관지확장증의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 추가 제약 조성물과 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 추가 제약 조성물은 환자에게 이미 처방될 수 있는 의약 (예를 들어 기존 표준 또는 진료 의약)일 수 있고, 그 자체가 상기에 정의된 것들로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물일 수 있다.

[0162] 투여된 투여량은 사용되는 화합물, 투여 방식, 목적하는 치료 및 지시된 장애에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 일일 투여량은, 흡입하는 경우, 킬로그램 체중당 0.05 마이크로그램 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 내지 킬로그램 체중당 100 마이크로그램 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)의 범위일 수 있다. 대안으로, 한 실시양태에서, 화합물을 경구 투여하는 경우, 본 개시내용의 화합물의 일일 투여량은 킬로그램 체중당 0.01 마이크로그램 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 내지 킬로그램 체중당 100 밀리그램 (mg/kg)의 범위일 수 있다.

[0163] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 경구 투여 형태로 투여된다. 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 10 mg 내지 50 mg 투여 형태, 예를 들어, 10 mg 투여 형태, 15 mg 투여 형태, 20 mg 투여 형태, 25 mg 투여 형태, 30 mg 투여 형태 또는 50 mg 투여 형태로서 투여된다. 추가 실시양태에서, 투여 형태는 10 mg 또는 25 mg이다. 추가 실시양태에서, 투여 형태는 1일 1회 투여된다. 더욱 추가 실시양태에서 화합물은 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

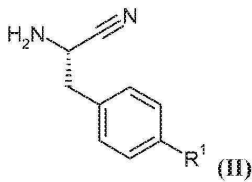
[0164] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 자체 사용될 수 있으나, 일반적으로는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이며 여기서 화학식 (I) 화합물/염 (활성 성분)은 제약상 허용되는 아주반트(들), 희석제(들) 및/또는 담체(들)를 포함하는 조성물인 제약 조성물의 형태이다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차가, 예를 들어, 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of 투여 형태 Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002]에 기재되어 있다.

[0165] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 0.05 내지 99 %w (중량 퍼센트), 예를 들어, 0.05 내지 80 %w, 또는 0.10 내지 70 %w, 또는 0.10 내지 50 %w의, 활성 성분을 포함할 것이며, 모든 백분율은 총 조성물을 기준으로한다.

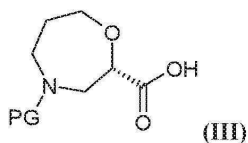
[0166] 한 경구 투여 실시양태에서, 경구 투여 형태는 필름-코팅 경구 정제이다. 추가 실시양태에서, 투여 형태는 시

협관내 시험 조건하에 신속 용해 특성을 가진 즉시 방출 투여 형태이다.

- [0167] 한 실시양태에서, 경구 투여 형태는 1일 1회 투여된다. 추가 실시양태에서, 경구 투여 형태는 매일, 예를 들어 아침 식사 전에 거의 동시에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)을 포함하는 조성물을 1일 2회 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 유효량의 화학식 (I)을 포함하는 조성물을 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 또는 주 5회 투여한다.
- [0168] 경구 투여의 경우 본 개시내용의 화합물은 아주반트(들), 희석제(들) 또는 담체(들), 예를 들어, 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어, 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들어, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 붕해제, 예를 들어 셀룰로스 유도체, 및/또는 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합된 다음에, 정제로 압축될 수 있다. 코팅된 정제가 요구되는 경우, 상기에 기재된 바와 같이 제조된 코어는 물 또는 용이하게 휘발성인 유기 용매(들)에 용해 또는 분산된 적합한 중합체로 코팅될 수 있다. 대안으로, 정제는, 예를 들어, 아라비아 고무, 젤라틴, 활석 및 이산화티타늄을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅될 수 있다.
- [0169] 연질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해, 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합될 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 정제용 전술한 부형제와 같은 제약 부형제를 사용하여 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 화합물의 액체 또는 반고체 제제는 경질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다.
- [0170] 한 실시양태에서, 조성물은 경구 붕괴 정제 (ODT)이다. ODT는 전체 삼키기 가능한 것이라기보다는 혀에 용해되도록 고안된 점에서 기존의 정제와 상이하다.
- [0171] 한 실시양태에서, 조성물은 경구 박막 또는 경구 붕해막 (ODF)이다. 이러한 제제는, 혀에 놓여질 때, 타액과의 상호작용을 통해 수화되고, 투여 형태로부터 활성 화합물을 방출한다. ODF는, 한 실시양태에서, 필름-형성 중합체 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 폴루란, 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 펙틴, 전분, 폴리비닐 아세테이트 (PVA) 또는 소듐 알기네이트를 함유한다.
- [0172] 경구 투여를 위한 액체 제제는 시럽, 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 용액은, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물을 함유할 수 있으며, 나머지는 당 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물이다. 임의로 이러한 액체 제제는 증점제로서 착색제, 향료, 사카린 및/또는 카르복시메틸셀룰로스를 함유할 수 있다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기타 부형제가 경구 사용을 위한 제제를 제조할 때 사용될 수 있다.
- [0173] 통상의 기술자는 본 개시내용의 화합물이 공지된 방식으로 여러가지의 방법으로 제조될 수 있음을 인식할 것이다. 하기 경로는 화학식 (I)의 화합물의 합성에 사용될 수 있는 방법의 일부를 단지 예시하기 위한 것이다.
- [0174] 본 개시내용은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 추가로 제공하며 이 방법은 화학식 (II)의 화합물



- [0175]
- [0176] (여기서, R¹은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다)을 화학식 (III)의 화합물



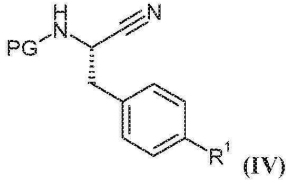
- [0177]
- [0178] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)과 반응시키고, 임의로 그 후에 하기 절차 중 하나 이상을 수행하는 것을 포함한다:
- [0179] · 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 또 다른 화합물로 전환시키는 것;

[0180] · 임의의 보호기를 제거하는 것; 및/또는

[0181] · 제약상 허용되는 염을 형성시키는 것.

[0182] 상기 방법은 염기, 예컨대 DiPEA 또는 TEA 및 하나 이상의 활성화제, 예컨대 EDCI, 2-피리디놀-1-옥시드, 또는 T3P의 존재하에 편리하게 수행된다. 상기 반응은 유기 용매 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서, 예를 들어 20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 특히 주위 온도 (25°C)에서 편리하게 수행된다.

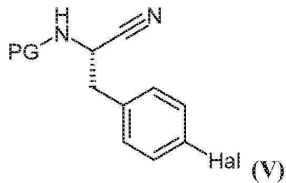
[0183] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물



[0184]

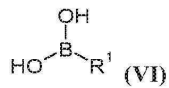
[0185] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)을 보호기 PG를 제거하는 적합한 시약과 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 시약의 예는 포름산이다.

[0186] 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물



[0187]

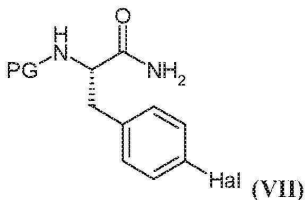
[0188] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐)를 나타내며, Hal은 할로젠 (예를 들어 I 또는 Br)을 나타낸다)을, 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 에스테르



[0189]

[0190] (상기 식에서 R¹은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다)와, 촉매 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ · DCM 또는 1,1 비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 및 염기 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 용매 예컨대 디옥산/물 혼합물 또는 ACN/물 혼합물 중에서, 예를 들어 20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 특히 75°C에서 편리하게 수행된다.

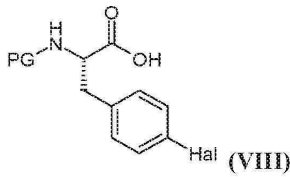
[0191] 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물



[0192]

[0193] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐)를 나타내며, Hal은 할로젠 (예를 들어 I 또는 Br)을 나타낸다)로부터, 아마이드의 탈수를 위한 표준 문헌 절차를 사용하여, 예를 들어 버지스(Burgess) 시약과, 또는 시약 예컨대 T3P와 염기 예컨대 DiPEA와 함께 또는 없이, 용매 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 -20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 0°C에서, 제조할 수 있다.

[0194] 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물

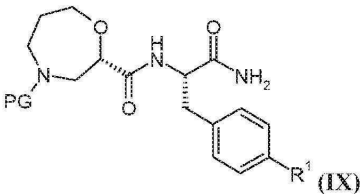


[0195]

[0196] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐)를 나타내며, Hal은 할로젠 (예를 들어 I 또는 Br)을 나타낸다)을, 수성 암모니아 용액과, 아마이드의 형성을 위한 표준 문헌 절차를 사용하여, 예를 들어, 염기 예컨대 N-에틸-모르폴린 또는 DiPEA 및 활성화제 예컨대 TBTU 또는 T3P의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매 예컨대 DMF 중에서, -20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어 0℃에서 편리하게 수행된다.

[0197] 화학식 (VIII)의 화합물은 시판되거나, 문헌 (예를 들어, 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Tetrahedron:Asymmetry, 1998, 9, 503]으로부터)에 공지되어 있거나 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다.

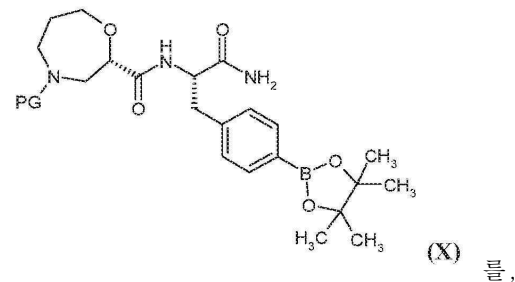
[0198] 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법이 추가로 제공되며 이 방법은 화학식 (IX)의 화합물



[0199]

[0200] (여기서, R¹은 상기에 정의된 바와 같고 PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)을, 아마이드의 탈수를 위한 표준 문헌 절차를 사용하여, 예를 들어 버지스 시약과, 또는 시약 예컨대 T3P과 염기 예컨대 DiPEA와 함께 또는 없이, 용매 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 -20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어 25℃에서 반응시킨 후에, 보호기 PG를 제거하는 적합한 시약과 반응시키는 것을 포함한다. 적합한 시약의 예는 포름산이다.

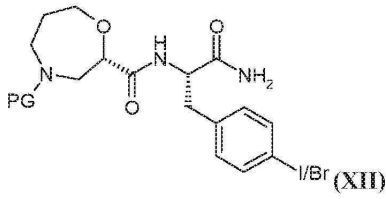
[0201] 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)



[0202]

[0203] 화학식 (XI)의 할라이드 (여기서, R¹은 화학식 (I)에서와 같이 정의된다) R¹-Br/I (XI)와, 촉매 예컨대 비스[비스(1,2-디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0), 또는 Pd(dppf)Cl₂ DCM, 및 염기 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 용매 예컨대 디옥산/물 혼합물 또는 ACN/물 혼합물 중에서, 예를 들어 20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 특히 80℃에서 편리하게 수행된다.

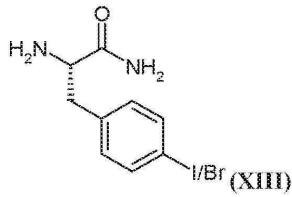
[0204] 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)



[0205] 를,

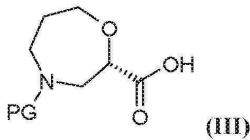
[0206] B₂Pin₂와 적합한 촉매 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ · DCM의 존재하에 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 또는 1,1-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드와 함께 또는 없이 적합한 염 예컨대 아세트산칼륨과, 용매 예컨대 DMSO 중에서 60℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어 85℃에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0207] 화학식 (XII)의 화합물은 화학식 (XIII)의 화합물을



[0208]

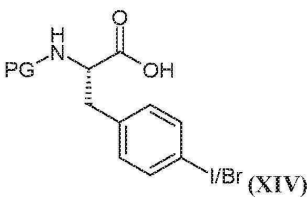
[0209] 화학식 (III)의 화합물



[0210]

[0211] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)과 염기 예컨대 DiPEA 또는 TEA 및 활성화제 예컨대 EDCI, 2-피리디놀-1-옥시드, 또는 T3P의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서, 예를 들어 20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 특히 주위 온도 (25℃)에서 편리하게 수행된다.

[0212] 화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XIV)의 화합물

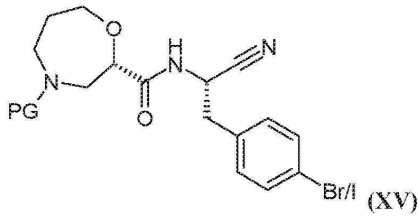


[0213]

[0214] (여기서, PG는 화학식 (VII)에서 정의된 바와 같다)을, 수성 암모니아 용액과, 아미드의 형성을 위한 표준 문헌 절차를 사용하여, 예를 들어, 염기 예컨대 N-에틸-모르폴린 또는 DiPEA 및 활성화제 예컨대 "유로늄" 시약 (예를 들어 TBTU), 또는 T3P의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매 예컨대 DMF 중에서, -20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 예를 들어 0℃에서 편리하게 수행된다.

[0215] 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)을, 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 보로네이트 에스테르와, 촉매 예컨대 비스[비스(1,2-디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0) 또는 Pd(dppf)Cl₂ · DCM 및 염기 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 용매 예컨대 디옥산/물 혼합물 또는 ACN/물 혼합물 중에서, 예를 들어 20℃ 내지 100℃의 범위의 온도에서, 특히 80℃에서 편리하게 수행된다.

[0216] 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법이 추가로 제공되며 이 방법은 화학식 (XV)의 화합물



[0217]

[0218]

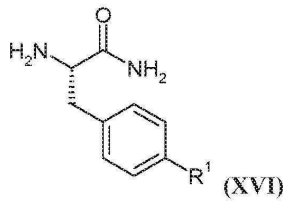
(여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)을, 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 에스테르 (여기서, R¹은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다)와, 촉매 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ · DCM 또는 1,1 비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 및 염기 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 반응시키는 것을 포함한다. 상기 반응은 용매 예컨대 디옥산/물 혼합물 또는 ACN/물 혼합물 중에서, 예를 들어 20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 특히 75°C에서 편리하게 수행된 후에, 보호기 PG를 제거하는 적합한 시약과 반응시킨다. 적합한 시약의 예는 포름산이다.

[0219]

화학식 (XV)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물로부터 아미드의 탈수를 위한 표준 문헌 절차를 사용하여, 예를 들어 버지스 시약 또는 시약 예컨대 TBTU 또는 T3P와 염기 예컨대 DiPEA와 함께 또는 없이, 용매 예컨대 DCM 또는 DMF 중에서 -20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 25°C에서 제조할 수 있다.

[0220]

상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법이 추가로 제공되며 이 방법은 화학식 (XVI)의 화합물



[0221]

[0222]

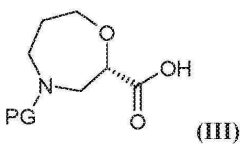
(여기서, R¹은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다)을, 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것을 염기 예컨대 DiPEA 또는 TEA 및 하나 이상의 활성화제 예컨대 EDCI, 2-피리디놀-1-옥시드, 또는 T3P에 뒤이어 탈수 시약 예컨대 T3P의 존재하에 편리하게 수행하는 것을 포함한다. 상기 반응은 유기 용매 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서, 예를 들어 20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 특히 주위 온도 (25°C)에서 편리하게 수행된다.

[0223]

화학식 (XVI)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 에스테르 (여기서, R¹은 화학식 (I)에 정의된 바와 같다)과, 촉매 예컨대 Pd(dppf)Cl₂ · DCM 또는 1,1 비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드 및 염기 예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 반응시키는 것으로부터 제조할 수 있다. 상기 반응은 용매 예컨대 디옥산/물 혼합물 또는 ACN/물 혼합물 중에서, 예를 들어 20°C 내지 100°C의 범위의 온도에서, 특히 75°C에서 편리하게 수행된 후, PG를 탈보호시킨다.

[0224]

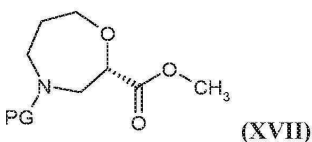
화학식 (III)의 화합물



[0225]

[0226]

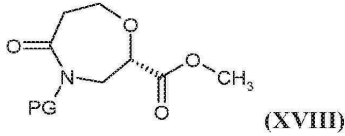
(여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)은 시판되거나, 화학식 (XVII)의 화합물로부터



[0227]

[0228] 온화한 에스테르 가수 분해를 위한 문헌 절차 사용하여 (예를 들어 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Tetr. Lett., 2007, 48, 2497]으로부터), 예를 들어 LiBr 및 염기 예컨대 TEA와, 용매 예컨대 ACN/물 혼합물, 예를 들어 25°C에서 제조할 수 있다.

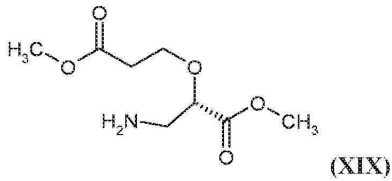
[0229] 화학식 (XVII)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)은, 화학식 (XVIII)의 화합물로부터,



[0230]

[0231] 환원제, 예를 들어 BH₃-DMS를 사용하여, 용매 예컨대 THF 중에서, 0 내지 40°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 25°C에서 제조할 수 있다.

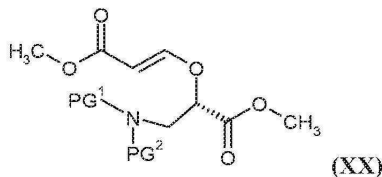
[0232] 화학식 (XVIII)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)은, 화학식 (XI X)의 화합물로부터



[0233]

[0234] 화학선택적 락탐 형성을 위한 생물촉매 변환을 사용하여, 예를 들어, 리파제 예컨대 노보짐(Novozym) 435를 사용하여, 용매 예컨대 에테르, 예를 들어, 디옥산 중에서, 0 내지 80°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 55°C에서, 뒤이어 보호기 PG의 도입을 위한 조건에서 제조할 수 있다.

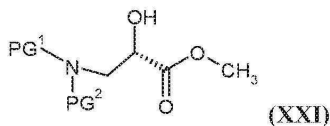
[0235] 화학식 (XIX)의 화합물은 화학식 (XX)의 화합물로부터



[0236]

[0237] (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어, 벤질)이다), 수소화를 위한 조건을 사용하여, 예를 들어 H₂ (g), 및 시약 예컨대 탄소상 팔라듐 디히드록시드를 사용하여, 용매 예컨대 메탄올 또는 디옥산 중에서, 예를 들어 10 bar의 압력하에, 25 내지 80°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 40°C에서 제조할 수 있다.

[0238] 화학식 (XX)의 화합물 (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어, 벤질)이다)은, 화학식 (XXI)의 화합물로부터

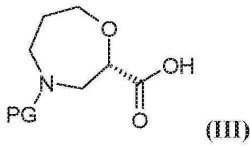


[0239]

[0240] (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어, 벤질)이다), 메틸 피로피노에이트와 반응시키는 옥사-마이클(Oxa-Michael) 반응을 위한 조건을 사용하여, 염기 예컨대 4-메틸모르폴린의 존재하에, 용매 예컨대 톨루엔 중에서, 0 내지 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 25°C에서 제조할 수 있다.

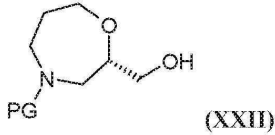
[0241] 화학식 (XXI)의 화합물 (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어, 벤질)이다)은, 탈보호된 벤질 아민 (예를 들어, 디벤질아민)을 (S)-메틸 옥시란-2-카르복실레이트와, 용매 예컨대 에탄올 중에서, 0 내지 78°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 70°C에서 반응시키는 것으로부터 제조할 수 있다.

[0242] 대안으로, 화학식 (III)의 화합물



[0243]

[0244] (여기서, PG는 보호기 (예를 들어 tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)은, 화학식 (XXII)의 화합물의 산화로부터

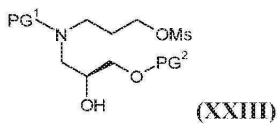


[0245]

[0246] 예를 들어, 시약 예컨대 TEMPO, 및 차아염소산나트륨을 사용하여, 임의로 염 예컨대 브로민화나트륨의 존재하에, 용매 예컨대 DCM/물 중에서, 그리고 완충제 예컨대 NaHCO₃, 및 상 전이 촉매 예컨대 테트라부틸암모늄 비스페이트의 존재하에, 0 내지 100°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 25°C에서 제조할 수 있다.

[0247]

화학식 (XXII)의 화합물 (여기서, PG는 보호기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐)를 나타낸다)은, 화학식 (XXIII)의 화합물로부터,



[0248]

[0249] (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어 벤질)이다), 염기 예컨대 수소화나트륨과, 용매 예컨대 THF 중에서, 0 내지 60°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, 25°C에서 반응시킨 후, 화학식 (XXII) 및 (XXIII)에 정의된 바와 같은, 보호기 PG, PG¹ 및 PG²를 상호전환시켜, 제조할 수 있다.

[0250]

화학식 (XXIII)의 화합물 (여기서, PG¹ 및 PG²는 보호기 (예를 들어, 벤질)이다)은, 보호된 3-아미노프로판올 (예를 들어 N-벤질-3-아미노프로판올)을 (S)-2-((벤질옥시)메틸)옥시란과, 용매 예컨대 에탄올 또는 프로판올 중에서, 0 내지 70°C의 범위의 온도에서, 예를 들어 40°C에서 반응시킨 후, 조 생성물을 메탄술포닐 클로라이드와, 염기 예컨대 DiPEA의 존재하에, 용매 예컨대 DCM 중에서, -10 내지 25°C의 범위의 온도에서, 예를 들어, -5°C에서 반응시키는 것으로부터 제조할 수 있다.

[0251]

화학식 (VI) 또는 그의 에스테르, (VIII), (XI) 및 (XIV)의 화합물은 시판되거나, 문헌에 공지되어 있거나 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다.

[0252]

본 개시내용의 방법에서, 시약 중의 히드록실 또는 아미노기와 같은 특정 관능기는 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 인식할 것이다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 제조는 적절한 단계에서 하나 이상의 보호기의 제거를 수반할 수 있다.

[0253]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 (I)의 화합물의 임의의 제조 단계에서, 화학식 (II) 내지 (V), (VII) 내지 (X) 및 (XXII) 내지 (XVI) 중 어느 하나에 상응하는 화합물의 이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미체)을 이용할 수 있음을 인식할 것이다. 제조의 임의의 단계에서, 단일 입체이성질체는, 예를 들어, 키랄 크로마토그래피 분리를 사용하여 이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미체)로부터 이를 분리함으로써 획득될 수 있다.

[0254]

관능기의 보호 및 탈보호는 모든 목적을 위해 그 전문가 본원에 참조로 포함된 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley (2006)] 및 ['Protecting Groups', 3rd Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005)]에 기재되어 있다.

[0255]

전체에 걸쳐, 본원에서 제공된 방법에 따라, 화학식 (I)의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염은 그의 화학적 또는 물리적 성질 중 하나 이상, 예컨대 상이한 온도 및 습도에서의 안정성, 또는 H₂O, 오일, 또는 다른 용매에서의 바람직한 용해도로 인해 유리할 수 있다. 일부

경우에, 화학식 (I)의 화합물의 단리 또는 정제를 돕기 위해 염을 사용할 수 있다.

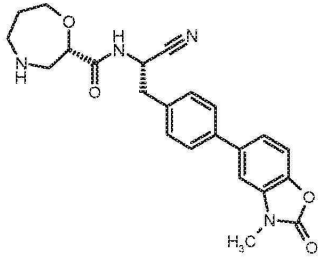
- [0256] 화학식 (I)의 화합물이 충분히 산성인 경우, 제약상 허용되는 염은, 알칼리 금속 염, 예를 들어, Na 또는 K, 알칼리 토금속 염, 예를 들어, Ca 또는 Mg, 또는 유기 아민 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 화학식 (I)의 화합물이 충분히 염기성인 경우, 제약상 허용되는 염은 무기 또는 유기 산 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0257] 하전된 관능기의 수 및 양이온 또는 음이온의 원자가에 따라 하나 초과 양이온 또는 음이온이 있을 수 있다.
- [0258] 본원에서 사용하기에 다루기 쉬운 적합한 염 및 제약상 허용되는 염에 대한 검토를 위해, 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19] 또는 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002]을 참조한다.
- [0259] 화학식 (I)의 화합물은 그의 염 및 공-결정 형태의 혼합물을 형성할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 방법이 화학식 (I)의 화합물의 이러한 염/공-결정 혼합물을 사용할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0260] 염 및 공-결정은 널리 공지된 기술, 예를 들어 X-선 분말 회절, 단결정 X-선 회절 (예를 들어 양성자 위치, 결합 길이 또는 결합 각도를 평가하기 위해), 고체 상태 NMR (예를 들어, C, N 또는 P 화학 시프트를 평가하기 위해) 또는 분광 기술 (예를 들어, O-H, N-H 또는 COOH 신호 및 수소 결합으로부터 생기는 IR 피크 시프트를 측정하기 위해)을 사용하여 특성화할 수 있다.
- [0261] 화학식 (I)의 특정 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염의 용매화물을 포함한, 용매화된 형태, 예를 들어, 수화물로 존재할 수 있음을 또한 이해하여야 한다.
- [0262] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 특정 화합물은 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 개별 부분입체 이성질체 및 부분입체 이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 개시내용은 이러한 모든 이성질체 형태를 포괄하는 것으로 이해하여야 한다. 화학식 (I)의 특정 화합물은 결합 회전이 특정 연결, 예를 들어 고리 결합 또는 이중 결합의 존재로부터 생기는 제한에 대해 제한되는 연결 (예를 들어, 탄소-탄소 결합, 탄소-질소 결합 예컨대 아미드 결합)을 또한 함유한다. 따라서, 본원에 제공된 방법은 이러한 이성질체를 사용할 수 있음을 이해하여야 한다. 화학식 (I)의 특정 화합물은 또한 다수의 토토머 형태를 함유할 수 있다. 본 개시내용은 이러한 모든 토토머 형태를 포괄하는 것으로 이해하여야 한다. 입체 이성질체는 통상적인 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있거나, 입체 이성질체는 입체선택적 합성에 의해 제조될 수 있다.
- [0263] 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 동위원소적-표지된 (또는 "방사성-표지된") 유도체를 포괄한다. 이러한 유도체는 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 대체된 화학식 (I)의 화합물의 유도체이다. 포함될 수 있는 방사성 핵종의 예는 ²H (중수소의 경우 "D"로도 표시)를 포함한다. 이와 같이, 한 실시양태에서, 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 중수소 원자에 의해 대체된 화학식 (I)의 화합물이 제공되고; 중수소 화합물은 기관지확장증을 치료하기 위한 본원에 제공된 방법 중 하나에서 사용된다. 추가 실시양태에서, 기관지확장증은 비-CF 기관지확장증이다.
- [0264] 추가 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 인간 또는 동물 체내에서 분해되어 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 전구 약물의 형태로 투여될 수 있다. 전구 약물의 예는 화학식 (I)의 화합물의 생체내 가수분해 가능한 에스테르를 포함한다.
- [0265] 카르복시 또는 히드록시 기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 생체내 가수분해 가능한 (또는 절단 가능한) 에스테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물 체내에서 가수분해되어 모(parent) 산 또는 알코올을 생성하는 제약상 허용되는 염이다. 에스테르 전구 약물 유도체의 예에 관해서는, 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Curr. Drug. Metab. 2003, 4, 461]을 참조한다.
- [0266] 다양한 다른 형태의 전구 약물이 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 본원에 제공된 방법에서 사용될 수 있다. 전구 약물 유도체의 예에 관해서는, 문헌 [Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255]을 참조하며, 상기 문헌의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0267] **실시예**

[0268] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 추가로 예시된다. 그러나, 이 실시예는 상기에 기재된 실시양태와 같이, 예시적인 것이며 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0269] **실시예 - 비-낭포성 섬유증 기관지확장증을 가진 대상체에서 24주 동안 1일 1회 투여된 (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드의 효능, 안전성 및 내약성, 및 약물동태학**

[0270] 비-낭포성 섬유증 (CF) 기관지확장증 (NCFBE)을 가진 대상체에서 24주 동안 1일 1회 (QD) 투여된, (2S)-N-((1S)-1-시아노-2-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)페닐]에틸)-1,4-옥사제판-2-카르복사미드



[0271] (본 실시예에서 "INS1007"로 칭해짐)의 효능을 평가하였다. 대상체는 3 치료 부문에 1:1:1 비로 무작위화되어 (i) 10 mg INS1007; (ii) 25 mg INS1007 또는 (iii) 매칭 위약을 받았다.

[0272] 스크리닝 방문 (방문 1) 및 최대 4주의 스크리닝 기간 후, 대상체는 방문 2 (1일째, "기준선")에서 무작위화되고, 그 후 연구 방문을 위해 2주 (방문 3), 4주 (방문 4), 8주 (방문 5), 12주 (방문 6), 16주 (방문 7), 20주 (방문 8), 24주 (방문 9) 및 28주 (방문 10)에 돌아왔다. 방문할 때마다, 하기에 기재된 기준을 평가할 수 있도록 평가 및 절차를 수행하였다. 연구 치료는 방문 2 내지 9에서 실시하였다.

[0273] 28주 (방문 10)에서, 혈액 및 가래 샘플을 바이오마커 평가를 위해 수집하였다.

[0274] 24주 치료 기간에 걸쳐 최초 폐 악화까지의 시간을 평가하였다.

[0275] 다음의 추가 기준이 평가되었다.

[0276] 1. 24주 치료 기간에 걸친 삶의 질-기관지확장증 (QOL-B) 호흡기 증상 영역 점수의 기준선으로부터의 변화.

[0277] 2. 24주 치료 기간에 걸친 기관지확장제 투여 후 FEV₁에서 스크리닝으로부터의 변화.

[0278] 3. 가래에서 활성 호중구 엘라스타제 (NE)의 치료전 (스크리닝 및 1일째 농도의 평균으로서 정의됨)으로부터 치료 중 (12주 및 24주 농도의 평균으로서 정의됨)까지의 농도 변화.

[0279] 4. 24주 치료 기간에 걸친 폐 악화의 속도 (사람 / 시간당 사건의 수).

[0280] 5. 24주 치료 기간에 걸친 QOL-B 점수 (호흡기 증상을 제외한 모든 영역)에서의 기준선으로부터의 변화.

[0281] 6. 24주 치료 기간에 걸친 레스터 기침 설문지 (LCQ) 점수에서 기준선으로부터의 변화. 예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Murray et al. (2003). Thorax 58(4), pp. 339-343] 참조.

[0282] 7. 24주 치료 기간에 걸친 세인트 조지 호흡기 설문지 (SGRQ) 총 점수에서 기준선으로부터의 변화.

[0283] 8. 치료전으로부터 2주, 4주, 및 28주까지의 가래에서의 활성 NE 농도의 변화.

[0284] 9. 치료전으로부터 2주, 4주, 12주, 24주, 및 28주까지의 시약-자극 혈액 중의 활성 NE 농도의 변화.

[0285] 10. 2주, 4주, 12주, 24주, 및 28주에서 가래 색의 기준선으로부터의 변화 (가래 컬러 차트에 의해 평가됨).

[0286] 11. 2주, 4주, 12주, 24주, 및 28주에서 소변 중 테스모신의 기준선으로부터의 변화.

[0287] 12. 12주 및 24주에서 강제 폐활량 (FVC)의 스크리닝으로부터의 변화.

[0288] 13. 12주 및 24주에서 최고 호기 유량 (PEFR)의 스크리닝으로부터의 변화.

[0289] 14. 12주 및 24주에서 강제 호기 유량 25%-75% (FEF₂₅₋₇₅)의 스크리닝으로부터의 변화.

[0290] 15. 24주 치료 기간에 걸친, 대상체당, 악화의 총 지속기간 (일).

- [0291] 16. 24주 치료 기간에 걸친 구제 의약의 사용 빈도. 구제 의약은 단기-작용 베타 효능제 (SABA), 단기-작용 무스카린성 길항제 (SAMA), 새로 처방된 지속-작용 베타 효능제 (LABA), 지속-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 및 산소를 포함하였다.
- [0292] 17. 24주 치료 기간의 종료까지 기관지확장증 악화로 인한 입원 대상체의 수.
- [0293] 폐 기능 검사 (PFT)
- [0294] 폐활량측정법 (FEV₁, FVC, PEFR, 및 FEF₂₅₋₇₅)에 의한 폐 기능 검사 (PFT)는 방문 1 (스크리닝), 방문 6, 및 방문 9에서 미국 흉부 학회 (ATS/유럽 호흡기 학회 [ERS]) 기준에 의해 수행하였다. 폐활량측정법 기준은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 문헌 [Miller et al. (2005). Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J. 26, pp. 319-38])에 기재되어 있다. 시험을 수행하기 전에 ATS/ERS 폐활량측정법 표준화에 따른 FVC 조작을 수행하는 방법에 대한 세부 지침이 대상체에 주어졌다.
- [0295] 대상체에게 시험 전 6시간 이내에 단기-작용 흡입 약물 (예를 들어, β-효능제 알부테롤/살부타몰 또는 항콜린 작용제 이프라트로피움 브로마이드)을 삼가하도록 권고하였다. 장기-작용 β-효능제 기관지 확장제 (예를 들어, 살메테롤 또는 포르모테롤) 또는 장기-작용 무스카린성 기관지 확장제 (예를 들어, 티오트로피움) 또는 아미노필린 또는 서방성 β-효능제를 사용한 경구 요법은, 시험 전에 제한된 의약 목록에 대한 최소 시간 간격 동안 사용된 의약에 따라 12 내지 24시간 동안 삼가하여야 한다.
- [0296] 대상체는 시험 전에 적어도 24시간 동안 그의 흡입된 코르티코스테로이드의 사용을 삼가하도록 권고받았다. 시험 전에 특정된 시간 간격 동안에 대상체가 제한된 의약을 복용한 경우, 프로토콜-특정된 방문 창 내에서 또 다른 방문을 위해 시험 일정을 변경하였다. 방문 일정 변경이 대상체에게 가능하지 않은 경우, 시험은 원문서에 적절한 표기와 함께 통상적으로 수행하였다.
- [0297] 가래 수집
- [0298] 환자가 자력으로 가래 샘플을 생산할 수 없는 경우, 다음 절차가 사용되었다. 가래 유도는 식염수의 대상체 분무를 통해 개시되었다. 식염수의 비율, 예를 들어, 3% 또는 7%의 양은 조사자의 선호도에 기초하여 결정되었다. 대략 3-6 mL의 선택된 식염수는 분무기에 배치되고, 대상체는 바로 앉아 있거나 세미-파울러 자세로 있었다. 대상체는 분무 동안에 비입자를 착용할 수 있었다. 대상체는 염수 미스트를 흡입하는 분무기 마우스피스를 통해 천천히 그리고 깊게 숨을 쉬었다. 대상체는 빠르게 숨을 쉬는 것이 아니라 천천히 심호흡을 하여 최고 흡기를 잠시 멈추도록 상기시켜 입자의 침착을 허용하도록 하였다. 분무 시간은 10분이었다.
- [0299] 분무의 종료시, 대상체는 심호흡을 몇번하고, 그/그녀의 입안에서 여분의 타액을 삼키고 가래 샘플을 내뱉도록 지시받았다. 대상체는 깊은 기침 방법 또는 "허핑" 기침 방법을 사용하여 강제로 기침하도록 권장되었다. 모든 가래는 시료 용기에 두었다. 시료를 들 준비가 될 때까지 용기는 개방되지 않았다. 시료를 든 직후 용기를 닫았다.
- [0300] 가래 샘플은 수집 용기의 하단 라인 (5 mL)보다 약간 아래인 대략 3 mL이어야 한다. 충분한 가래 샘플이 수집되지 않고 대상체가 유도 절차를 잘 견디는 것처럼 보일 경우, 대상체는 또 다른 10분 분무 기간을 완료할 수 있었다. 제2의 10분 분무 기간이 필요할 경우, 염화나트륨 농도를 증가시키는 것이 권장되었다 (즉, 처음에 3%를 사용했다면, 후속 분무에는 7%를 사용하여야 하며; 처음에 7%를 사용했다면 후속 분무에는 10%를 사용하여야 함). 완료시, 가래 샘플을 추가 분석을 위해 미생물학 실험실로 보낼 때까지 냉장하였다.
- [0301] 기관지확장증 중증도 지수 (BSI)

[0302] BSI 점수는 하기 표 1에 기재된 바와 같이 기준선에서 계산하였다.

표 1. 기관지 확장증 중증도 지수의 계산							
중증도 기준	0점	1점	2점	3점	4점	5점	6점
연령	<50		50-69	-	70-79	-	80+
BMI kg/m ²	>18.5		<18.5	-	-	-	-
FEV1 % 예측치	>80%	50-80%	30-49%	<30%	-	-	-
지난 2년내 병원 입원	없음					있음	
지난 12개월내 악화 빈도	0-2회		3회 이상				
MRC 호흡곤란 점수	1-3		4	5			
콜로니화 상태	콜로니화 되지 않음	만성 콜로니화		피, 아에루기노사 콜로니화			
방사선학적 중증도	<3개의 엽(Lobe) 수반	3개 이상의 엽 또는 낭포성 변화					
약어 - BMI= 체질량 지수, FEV1= 1초간 강제 호기량, MRC= 의학 연구 위원회(Medical Research Council). 추정된 결과는 원래의 유도 및 검증 연구에서 5종의 유럽 치료법 전반에 걸쳐 관찰된 결과임							
BSI 최종 점수: 0-4점: 1년 결과: 0-2.8% 4년 결과: 0-5.3% 사망률, 0-9.2% 입원율 5-8점: 1년 결과: 0.9-4.8% 사망률, 1-7.2% 입원율 4년 결과: 4-11.3% 사망률, 9.9-19.4% 입원율 9+점: 1년 결과: 7.6-10.5% 사망률, 16.7-52.6% 입원율 4년 결과: 9.9-29.2% 사망률, 41.2-80.4% 입원율							

[0303]

[0304] * * * * *

[0305] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 문서, 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, 및 프로토콜은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0306] 본 명세서에 예시되고 논의된 실시양태는 본 발명을 만들고 이용하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 방법을 단지 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 교시하고자 하는 것이다. 본 발명의 상기에 기재된 본 발명의 실시양태의 변형 및 변경은 상기 교시에 비추어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 인식되는 바와 같이, 본 발명을 벗어남이 없이 가능하다. 따라서, 청구범위 및 그 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재된 바와 다르게 실시될 수 있는 것으로 이해된다.