

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6475707号
(P6475707)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 31/422	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)

A 61 K 31/496
A 61 K 31/422
A 61 K 31/5377
A 61 K 31/4439
A 61 P 11/00

請求項の数 9 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-523933 (P2016-523933)
(86) (22) 出願日	平成26年10月15日 (2014.10.15)
(65) 公表番号	特表2016-533367 (P2016-533367A)
(43) 公表日	平成28年10月27日 (2016.10.27)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/072074
(87) 國際公開番号	W02015/055691
(87) 國際公開日	平成27年4月23日 (2015.4.23)
審査請求日	平成29年10月13日 (2017.10.13)
(31) 優先権主張番号	1318415.5
(32) 優先日	平成25年10月17日 (2013.10.17)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	1319828.8
(32) 優先日	平成25年11月11日 (2013.11.11)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)

(73) 特許権者 513032275
グラクソsmithkline international plc
、リミテッド
GLAXOSMITHKLINE INTERNATIONAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED
イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、98
O
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節

最終頁に続く

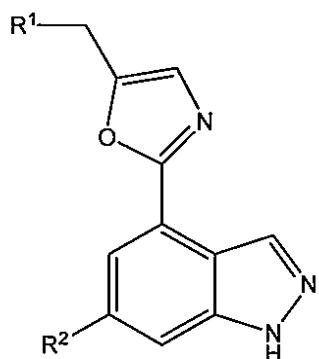
(54) 【発明の名称】呼吸器疾患の治療のためのP13K阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における、肺炎球菌(S. Pneumoniae)、インフルエンザ菌(H. Influenzae)、および/またはカタル球菌(M. Catarrhalis)による呼吸器細菌感染症の治療もしくは予防のための医薬組成物であって、式(I)：

【化 1】



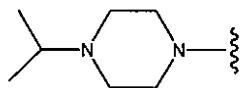
(I)

(式中、R¹は

10

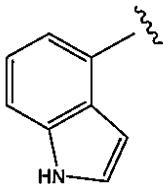
20

【化 2】



であり、且つR²は

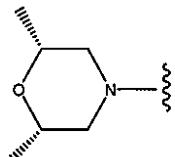
【化 3】



10

であるか；またはR¹は

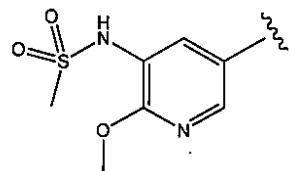
【化 4】



20

であり、且つR²は

【化 5】



である)

で表される化合物またはその製薬上許容される塩を含む、前記医薬組成物。

30

【請求項 2】

6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートを含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドを含む、請求項1または3に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

細菌感染症が、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、気管支炎、細気管支炎、扁桃炎、肺炎および/または結核である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

50

患者が基礎疾患有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

基礎疾患有COPDである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

患者における、肺炎球菌(S. Pneumoniae)、インフルエンザ菌(H. Influenzae)、および/またはカタル球菌(M. Catarrhalis)による呼吸器細菌感染症の治療もしくは予防において使用するための医薬の製造における、請求項1～5のいずれか1項に定義される化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、患者(特にPI3K変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、ホスホイノシチド3'OHキナーゼファミリー(以降、PI3K)、特にPI3Kの活性または機能の阻害剤である化合物およびその製薬上許容される塩を対象とする。

【背景技術】

【0002】

クラスI PI3キナーゼファミリーは、p110触媒サブユニットの配列および構造によって区別される4つの別々のアイソフォーム(、、および、)を含む。PI3Kにおいて多数の異なる遺伝的変異体が観察された(Jouら、International Journal of Immunogenetics, 2006, 33, 361～369、Anguloら、Science DOI : 10.1126/science.1243292、およびLucasら、Nature Immunology DOI : 10.1038/ni.2271)。一部の遺伝的変異体は、アミノ酸置換を生じないサイレントヌクレオチド交換をもたらし得るが、他の遺伝的変異体は、触媒中心の外側の領域におけるアミノ酸置換(例えばRas結合ドメイン中のコドン253におけるアスパラギンからセリンへの置換、およびエクソン11におけるアラニンのトレオニンへの置換)をもたらす。他の変異としては、グルタミン酸からリシンへの置換(E1021K)をもたらした触媒機能に関与するドメイン中の高度に保存された位置に観察される変異(m.3256G>A)、C2ドメインにおけるアミノ酸置換N334KをもたらしたcDNAの1002位におけるCからAへの変異、およびらせんドメインにおけるE525K置換をもたらしたヌクレオチド1573におけるGからAへの変異が挙げられる。

20

【0003】

PI3K変異の活性化メカニズムは分子レベルでは理解されていないが、PI3Kは、他のタンパク質との相互作用により、またタンパク質自体の中のドメイン-ドメイン相互作用によっても活性化される。従って、PI3Kの機能を変化させる変異は、触媒機能ドメインの内側および外側の両方で生じ得る。このような変異は、フォールドされたタンパク質の安定性の変化、発現レベルの変化および/または他のタンパク質との相互作用の変化につながる可能性がある。このように、PI3Kにおける変異は、野生型タンパク質と比較して増加または低下し得る不適切なPI3K活性をもたらす場合がある。

30

【0004】

免疫不全症におけるPI3K変異の役割が報告されている(Jouら、International Journal of Immunogenetics, 2006, 33, 361～369、Anguloら、Science DOI : 10.1126/science.1243292、およびLucasら、Nature Immunology DOI : 10.1038/ni.2271)。PI3K変異を有する患者は、特に呼吸器感染症を発症しおよび/または呼吸器感染症を増悪し、また気道壁、大気道および小気道、および肺実質を損傷しやすい可能性がある。このため、PI3K変異を有する患者に新規な治療法を提供する必要性が残されている。

40

【0005】

本発明は、患者(特にPI3K変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、PI3Kの活性または機能の阻害剤である化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【先行技術文献】

50

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Jouら、International Journal of Immunogenetics, 2006, 33, 361~369

【非特許文献2】Anguloら、Science DOI : 10.1126/science.1243292

【非特許文献3】Lucasら、Nature Immunology DOI : 10.1038/ni.2271

【発明の概要】

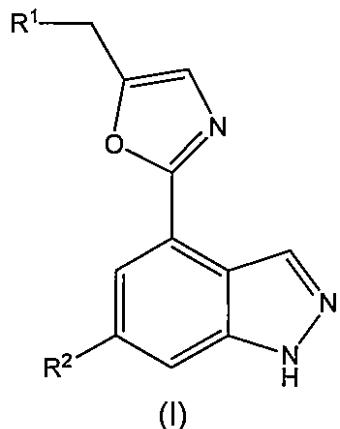
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I) : 10

【0008】

【化1】



(式中、R¹およびR²は以下に定義されるとおりである)

で表される化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【0009】

一実施形態において、患者はPI3K 变異を有する。

【0010】

別の実施形態において、本発明は、患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、患者がPI3K 变異を有するか否かを判定するステップ、ならびに患者がPI3K 变異を有する場合、治療有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップを含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【0011】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 变異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【0012】

さらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法であって、患者に由来するサンプルを得るステップ、PI3K 变異について試験するステップ、およびPI3K 变異が存在する場合、患者が式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップを含む、上記方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1A】図1Aは、Mantel-Cox検定(**p < 0.005)により分析した、化合物6-(1H-インドー

10

20

30

40

50

ル-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリド(白丸)およびビヒクル(黒丸)で処理した肺炎球菌(ストレプトコッカス・ニューモニエ(S. Pneumoniae))感染マウスの規定された死亡率エンドポイントに基づく生存率(n=60)、ならびに生存期間中央値を示す。

【図1B】図1Bは、肺炎球菌感染後の様々な時点の、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリドで処理したマウスの肺における、ビヒクル対照と比較して著しく改変された遺伝子(最小で1.5倍変化；p < 0.05)を表すAffymetrix社のGeneChipヒートマップである(n=6)。説明文に示されるとおり、各バンドは単一プローブに対応し、強度はシグナル値の差(fold change)を示す。

10

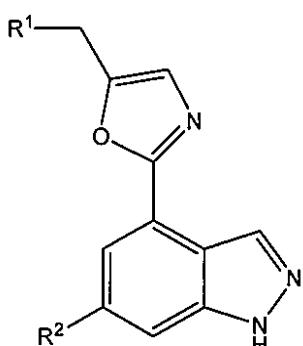
【発明を実施するための形態】

【0014】

一態様において、本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(1)：

【0015】

【化2】

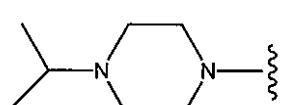


(I)

(式中、R¹は

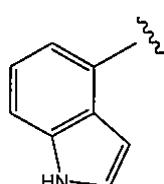
20

【化3】

であり、且つR²は

30

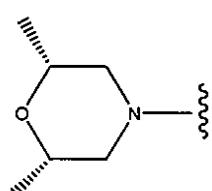
【化4】



40

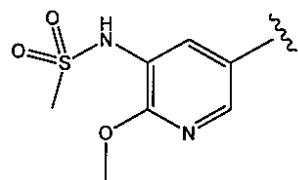
であるか；またはR¹は

【化5】

であり、且つR²は

50

【化6】



である)

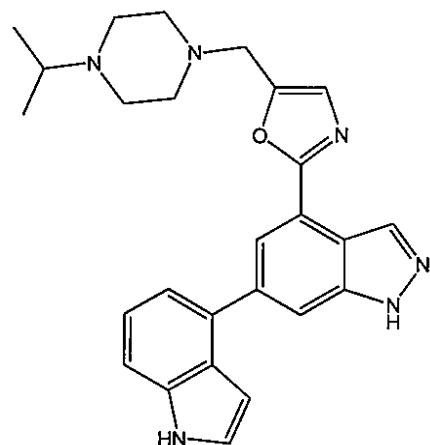
で表される化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【0016】

10

一実施形態において、本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-((4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル)メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール：

【化7】



20

またはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0017】

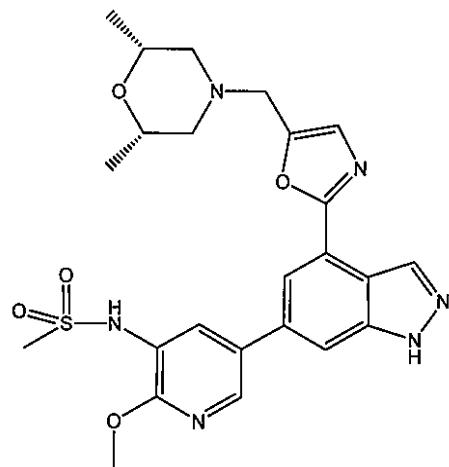
30

別の実施形態において、本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-((5-((4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル)メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートである化合物を提供する。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[(4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル)メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミド：

【化8】



10

またはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0019】

別の実施形態において、本発明は、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである化合物を提供する。

20

【0020】

別の実施形態において、患者はPI3K 変異を有する。

【0021】

別の態様において、本発明は、以下のステップ：

- 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するため、上記に定義される式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

30

【0022】

一実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

40

【0023】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットを上記患者に投与するステップ

50

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートである化合物を提供する。

【0024】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0025】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量のN-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである化合物を提供する。

【0026】

別の態様において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、上記に定義される式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を提供する。

【0027】

一実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0028】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートである化合物を提供する。

【0029】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチル

10

20

30

40

50

オキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0030】

さらなる実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである化合物を提供する。

【0031】

本明細書中で使用される用語「応答者」は、治療に応答して利益を得る(例えば薬に対する良好な応答、有害事象の低下等)可能性がより高いと(特定の試験または方法を用いて)同定される者を意味する。必ずしも応答者と同定された全ての人が利益を得るわけではないが、患者分類として、応答者が利益を得る可能性がより高いことが理解される。例えば、全未試験疾患集団のうち、その集団の約80%が薬から利益を得る可能性があるが、「応答者」の集団(すなわち、試験を受け、設定された基準に従って応答者として同定された個人)のうち、約99%が利益を得るだろう。

【0032】

さらなる態様において、本発明は、以下のステップ:

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および

c) PI3K 変異が存在する場合、患者が上記に定義される式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップ

を含む、上記に定義される式(I)の化合物およびその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

【0033】

一実施形態において、本発明は、以下のステップ:

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および

c) PI3K 変異が存在する場合、上記患者が6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップ

を含む、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

【0034】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ:

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および

c) PI3K 変異が存在する場合、上記患者が6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットによる治療を受けるべきか否かを判定するステップ

を含む、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットによる治療の評価方法を提供する。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ:

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および

c) PI3K 変異が存在する場合、上記患者がN-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオ

10

20

30

40

50

キシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップを含む、N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

【0036】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
 - b) PI3K 変異について試験するステップ、および
 - c) PI3K 変異が存在する場合、上記患者がN-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドによる治療を受けるべきか否かを判定するステップ
- を含む、N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドによる治療の評価方法を提供する。

【0037】

本明細書中で使用される用語「治療の評価」は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を用いた治療が、患者にとって利益があるか否かを判定することを意味する。

【0038】

本発明の範囲には、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の全ての溶媒和物(水和物を含む)、複合体、多形体、プロドラッグおよび放射線標識誘導体の使用が含まれる。

【0039】

式(I)の化合物は、製薬上許容される塩として投与することもできる。本明細書中で使用される用語「製薬上許容される塩」は、化合物の所望の生物学的活性を保持し、最小の望ましくない毒性作用を示す塩を指す。化合物の製薬上許容される塩は、分子により高い安定性または溶解性を与え、これにより剤形に製剤化するのを容易にするために使用することができる。これらの製薬上許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製中にin situで、または精製化合物またはその製薬上許容されない塩を好適な塩基または酸と別々に反応させることによって調製することができる。好適な塩の概説については、Bergeら、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。一実施形態において、本発明は、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-[(4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールの製薬上許容される塩の使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-[(4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットの使用を提供する。別の実施形態において、本発明は、N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドの製薬上許容される塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、遊離塩基としてのN-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドの使用を提供する。

【0040】

化合物調製

本発明による使用のための化合物および製薬上許容される塩は、標準的な化学を含む様々な方法で作製することができる。例えば、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-[(4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール、N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミド、およびそれらの製薬上許容される塩は、WO2010/125082、WO2012/055846および/または WO2012

10

20

30

40

50

/032067に記載されるとおりに調製することができる。

【0041】

使用方法

本発明の治療方法は、安全且つ有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0042】

本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防を提供する。一実施形態において、本発明は、呼吸器感染症の治療または予防を提供する。別の実施形態において、本発明は、気道障害の治療を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、気道損傷の予防を提供する。

10

【0043】

PI3K 変異を有する患者は、当業者に公知の方法、例えばポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を含む方法によって同定することができる。

【0044】

一実施形態において、本発明は、呼吸器感染症の治療において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、呼吸器感染症の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

20

【0045】

疾患に関連して本明細書中で使用される「治療する」は：(1)疾患または疾患の1つ以上の生物学的徴候を改善させること、(2)(a)上記疾患につながるかもしくは上記疾患に関与する生物学的カスケード中の1つ以上のポイント、または(b)疾患の1つ以上の生物学的徴候を妨げること、(3)疾患に伴う1つ以上の症状または作用を軽減すること、あるいは(4)疾患または疾患の1つ以上の生物学的徴候の進行を遅らせること、を意味する。

【0046】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩、あるいは他の製薬上活性な薬剤に関連して本明細書中で使用される「安全且つ有効量」は、健全な医学的判断の範囲内で、患者の症状を治療するためには十分であるが、重篤な副作用を回避するためには十分に低い(合理的な利益/リスク比の)化合物の量を意味する。化合物の安全且つ有効量は、選択される特定の化合物(例えば化合物の効力、有効性および半減期を考慮して)；選択される投与経路；治療中の疾患；治療中の疾患の重症度；治療中の患者の年齢、大きさ、体重、および健康状態；治療対象の患者の病歴；治療期間；併用療法の性質；所望の治療効果；などの因子により異なるであろうが、それでもなお、当業者が日常的に決定することができる。

30

【0047】

本明細書中で使用される「患者」は、ヒト(成人および子供を含む)または他の動物を指す。一実施形態において、「患者」はヒトを指す。

【0048】

PI3K 阻害剤は、呼吸器感染症および/または呼吸器感染症の増悪を治療するために使用することができる。PI3K 阻害剤で治療することができる呼吸器感染症は、例えば、肺炎球菌(*S. Pneumoniae*)、インフルエンザ菌(*H. Influenzae*)、および/またはカタル球菌(*M. Catarrhalis*)による感染症などの細菌感染症；例えば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、ヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV)、アデノウイルスおよび/またはコロナウイルスによる感染症などのウイルス感染症；ならびにアスペルギルス症および/またはリーシュマニア症などの他の非ウイルス性呼吸器感染症の結果であり得る。一実施形態において、呼吸器感染症は細菌感染症である。

40

【0049】

本発明により治療され得る細菌性呼吸器感染症としては、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、気管支炎、細気管支炎、扁桃炎、肺炎および/または結核が挙げられる。

50

【0050】

一態様において、本発明は、基礎疾患有する患者の治療を対象とする。このような患者は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気管支拡張症、囊胞性線維症もしくは特発性線維症(IPF)、または免疫不全などの基礎疾患有し得る。一実施形態において、本発明は、基礎疾患有する細菌性呼吸器感染症患者の治療を対象とする。別の実施形態において、本発明は、COPDを有する患者の治療を対象とする。さらなる実施形態において、本発明は、COPDを有する細菌性呼吸器感染症患者の治療を対象とする。

【0051】

PI3K 変異を有する患者は、特に呼吸器感染症の発症および/または呼吸器感染症の増悪の影響を受けやすい可能性がある。このような呼吸器感染症は、例えば、肺炎球菌(S. Pneumoniae)、インフルエンザ菌(H. Influenzae)、および/またはカタル球菌(M. Catarrhalis)による感染症などの細菌感染症；例えば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、ヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV)、アデノウイルスおよび/またはコロナウイルスによる感染症などのウイルス感染症；ならびにアスペルギルス症および/またはリーシュマニア症などの他の非ウイルス性呼吸器感染症の結果であり得る。一実施形態において、PI3K 変異を有する患者は、特に肺炎球菌(S. Pneumoniae)、インフルエンザ菌(H. Influenzae)、および/またはカタル球菌(M. Catarrhalis)による細菌感染症の結果としての呼吸器感染症の発症および/または呼吸器感染症の増悪の影響を受けやすい可能性がある。

【0052】

PI3K 変異を有する患者は、特に呼吸器感染症の増悪の影響を受けやすい可能性がある。本明細書中で使用される用語「呼吸器感染症の増悪」は、細菌感染症、ウイルス感染症および/または他の非ウイルス性呼吸器感染症などの根底にある持続性呼吸器感染症の悪化によって特徴付けられる呼吸器感染症を指す。一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の増悪の治療または予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0053】

PI3K 変異を有する患者は、特に気道障害および/または気道損傷を発症しやすい可能性がある。本明細書中で使用される用語「気道障害」は、患者が治療を開始する時点で存在する気道壁、大気道および小気道、ならびに/または肺実質への損傷を指す。気道損傷(例えば炎症、瘢痕および/またはリモデリング)は、例えば、PI3K 変異を有する患者において反復呼吸器感染症によって引き起こされる可能性がある。本明細書中で使用される用語「気道損傷」は、治療が生じない場合、患者において発症し得る気道壁、大気道および小気道、ならびに/または肺実質への損傷、またはさらなる損傷を指す。

【0054】

一実施形態において、呼吸器感染症は洞肺感染症である。

【0055】

本明細書中に記載されるとおり、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防を提供する。一実施形態において、PI3K 変異を有する患者は、野生型PI3K と比較して1つ以上のヌクレオチド交換を有し得る。別の実施形態において、PI3K 変異を有する患者は、野生型PI3K と比較して1~3個のヌクレオチド交換を有し得る。別の実施形態において、PI3K 変異を有する患者は、野生型PI3K と比較して1または2個のヌクレオチド交換を有し得る。さらなる実施形態において、PI3K 変異を有する患者は、野生型PI3K と比較して1つのヌクレオチド交換を有し得る。

【0056】

一実施形態において、PI3K 変異を有する患者はヘテロ接合性である。PI3K 変異に関連して本明細書中で使用される用語「ヘテロ接合性」は、対立遺伝子の一方にのみ変異が起こることを意味する。

【0057】

10

20

30

40

50

一実施形態において、PI3K 変異は生殖細胞変異である。

【0058】

一実施形態において、PI3K 変異は非同義変異である。本明細書中で使用される「非同義変異」は、野生型PI3K タンパク質と比較して、PI3K タンパク質のアミノ酸配列に変化をもたらすヌクレオチド変異を指す。

【0059】

一実施形態において、PI3K 変異はミスセンス変異である。本明細書中で使用される「ミスセンス変異」は、單一ヌクレオチドの点変異が、野生型PI3K タンパク質と比較して、PI3K タンパク質の配列中で異なるアミノ酸をコードするコドンを生じさせる、一種の非同義変異である。

10

【0060】

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のアミノ酸配列における1~3個のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のアミノ酸配列における1個または2個のアミノ酸の置換をもたらす。さらなる実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のアミノ酸配列における1個のアミノ酸の置換をもたらす。

【0061】

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの内側のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K

20

変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの内側のアミノ酸配列における1~3個のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの内側のアミノ酸配列における1個または2個のアミノ酸の置換をもたらす。さらなる実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの内側のアミノ酸配列における1個のアミノ酸の置換をもたらす。

【0062】

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの外側のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K

変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの外側のアミノ酸配列における1~3個のアミノ酸の置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの外側のアミノ酸配列における1個または2個のアミノ酸の置換をもたらす。さらなる実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質の触媒機能ドメインの外側のアミノ酸配列における1個のアミノ酸の置換をもたらす。

30

【0063】

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のC2ドメイン中のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。

【0064】

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のらせんドメイン中のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。

【0065】

40

一実施形態において、PI3K 変異は、PI3K タンパク質のキナーゼドメインのC-ロープ中のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の置換をもたらす。

【0066】

一実施形態において、PI3K 変異は、グルタミン酸のリシンへの置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、コドン1021(E1021K)におけるグルタミン酸のリシンへの置換をもたらす。

【0067】

一実施形態において、PI3K 変異は、mRNAにおける单一塩基対ミスセンス変異m.3256G>A(ヌクレオチド番号はGenBankの配列データ：NM_005026に基づく)をもたらす。

【0068】

50

一実施形態において、PI3K 変異はc.3061G>Aである。

【0069】

一実施形態において、PI3K 変異は、アスパラギンのリシンへの置換をもたらす。別の実施形態において、PI3K 変異は、コドン334(N334K)におけるアスパラギンのリシンへの置換をもたらす。

【0070】

一実施形態において、PI3K 変異は、cDNAの1002位におけるCからAへの変異をもたらす(ヌクレオチド番号はGenBankの配列データ：NM_005026に基づく)。

【0071】

一実施形態において、PI3K 変異は、コドン525(E525K)におけるグルタミン酸のリシンへの置換をもたらす。 10

【0072】

一実施形態において、PI3K 変異は、ヌクレオチド1573におけるGからAへの変異をもたらす(ヌクレオチド番号はGenBankの配列データ：NM_005026に基づく)。

【0073】

PI3K における変異は、不適切なPI3K 活性につながる可能性がある。具体的には、PI3K 変異は、野生型PI3K タンパク質と比較したPI3K 活性の増加(活性化変異)または野生型PI3K タンパク質と比較したPI3K 活性の低下(脱活性化変異)につながり得る。一実施形態において、PI3K 変異は活性化変異である。さらなる実施形態において、PI3K 変異は脱活性化変異である。 20

【0074】

化合物またはその製薬上許容される塩は、任意の好適な投与経路、特に吸入投与によって投与することができる。

【0075】

化合物またはその製薬上許容される塩は、多数回用量が所与の期間にわたって様々な時間間隔で投与される投与レジメンに従って投与することができる。例えば、複数回用量を1日当たり1、2、3または4回投与することができる。一実施形態において、1回用量は1日2回(BID)投与される。

【0076】

複数回用量を、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与することができる。好適な投与レジメン(このようなレジメンが投与される期間を含む)は、治療中の疾患の重症度、治療中の患者の年齢および健康状態、治療対象の患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果ならびに当業者の知識および専門技術の範囲内にある同様の因子に応じて決定され得る。このような当業者は、好適な投与レジメンは、個々の患者の投与レジメンに対する応答を考慮して、または個々の患者が変更を必要とするにつれて経時的に、調整を必要とし得るということをさらに理解するだろう。

【0077】

経口投与のための典型的な1日用量は、約0.1mg～約20mg、例えば約0.1mg～約10mg(例えば約0.4mg～約7mg)の範囲であり得る。例えば、約0.1mg～約5mg、例えば約0.2mg～約3.5mg(例えば約0.25mg～約3mg)の1回用量を、患者1人当たり1日2回(BID)投与することができる。 40

【0078】

一態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0079】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用を 50

提供する。

【0080】

別の実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療、および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、前記方法を提供する。

【0081】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

【0082】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0083】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用を提供する。

20

【0084】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および
- c) PI3K 変異が存在する場合、患者が式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップ

30

を含む、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

【0085】

別の態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0086】

40

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩である化合物の使用を提供する。

【0087】

別の実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療、および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容

50

される塩を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、上記方法を提供する。

【0088】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を提供する。

10

【0089】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を提供する。

【0090】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩の使用を提供する。

20

【0091】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
 - b) PI3K 変異について試験するステップ、および
 - c) PI3K 変異が存在する場合、上記患者が6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップ
- を含む、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

30

【0092】

別の態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットである化合物を提供する。

40

【0093】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネットである化合物の使用を提供する。

【0094】

別の実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療、および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピ

50

ペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートをそれを必要とする患者に投与するステップを含む、上記方法を提供する。

【0095】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量の6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートを上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートを提供する。

【0096】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートを提供する。

【0097】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートの使用を提供する。

【0098】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
 - b) PI3K 変異について試験するステップ、および
 - c) PI3K 変異が存在する場合、患者が6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートによる治療を受けるべきか否かを判定するステップ
- を含む、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートによる治療の評価方法を提供する。

【0099】

別の態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩である化合物を提供する。

【0100】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩である化合物の使用を提供する。

【0101】

別の実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸

10

20

30

40

50

器感染症の治療、気道障害の治療および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量のN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、上記方法を提供する。

【0102】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
- b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
- c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量のN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を上記患者に投与するステップ

を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を提供する。

【0103】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を提供する。

【0104】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩の使用を提供する。

【0105】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
- b) PI3K 変異について試験するステップ、および
- c) PI3K 変異が存在する場合、患者がN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を用いた治療を受けるべきか否かを判定するステップ

を含む、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩を用いた治療の評価方法を提供する。

【0106】

さらなる態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである化合物を提供する。

【0107】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器

10

20

30

40

50

感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである化合物の使用を提供する。

【0108】

別の実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療、気道障害の治療および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量のN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドをそれを必要とする患者に投与するステップを含む、上記方法を提供する。 10

【0109】

別の実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルをアッセイするステップ、
 - b) 患者がPI3K 変異を有するか否かを判定するステップ、および
 - c) 患者がPI3K 変異を有する場合、治療有効量のN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドを上記患者に投与するステップ
- を含む、患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドを提供する。 20

【0110】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドを提供する。

【0111】

別の実施形態において、本発明は、PI3K 変異の存在により特徴付けられる応答者として分類される患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドの使用を提供する。 30

【0112】

さらなる実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- a) 患者に由来するサンプルを得るステップ、
 - b) PI3K 変異について試験するステップ、および
 - c) PI3K 変異が存在する場合、患者がN-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドによる治療を受けるべきか否かを判定するステップ
- を含む、N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドによる治療の評価方法を提供する。 40

【0113】

組成物

式(1)の化合物およびその製薬上許容される塩は、通常、必須ではないものの、患者への投与の前に医薬組成物に製剤化される。従って、別の態様において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩と1種以上の製薬上許容される賦形剤とを含む医薬組成物を対象とする

。

【0114】

本発明による使用のための医薬組成物は、安全且つ有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を取り出して、例えば散剤またはシロップ剤と共に患者に与えることが可能なバルク形態で調製し、パッケージすることができる。あるいは、本発明による使用のための医薬組成物は、物理的に分離した各単位が式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する単位剤形で調製およびパッケージすることができる。単位剤形で調製される場合、本発明による使用のための医薬組成物は、典型的には、例えば0.5mg～1g、または1mg～700mg、あるいは5mg～100mgの式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有し得る。

10

【0115】

本発明による使用のための医薬組成物は、典型的には、1種の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する。

【0116】

本明細書中で使用される「製薬上許容される賦形剤」は、医薬組成物に形または稠度を付与することに関与する、製薬上許容される物質、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与されると式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の有効性を実質的に低下させ得る相互作用、および製薬上許容されない医薬組成物をもたらし得る相互作用を回避するように、混合される場合に医薬組成物の他の成分と適合するものでなければならない。さらに、各賦形剤は、当然のことながら、製薬上許容される(例えば十分に高純度の)賦形剤でなければならない。

20

【0117】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と製薬上許容される賦形剤(1種または複数種)は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適合した剤形に製剤化される。例えば、剤形としては、(1)経口投与に適合した剤形(例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤、およびカシェ剤)；(2)非経口投与に適合した剤形(例えば、滅菌液剤、懸濁剤および再構成用散剤)；(3)経皮投与に適合した剤形(例えば経皮パッチ剤)；(4)直腸投与に適合した剤形(例えば坐剤)；(5)吸入に適合した剤形(例えば、エアゾール剤、液剤、および乾燥散剤)；ならびに(6)局所投与に適合した剤形(例えばクリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤、およびゲル剤)が挙げられる。

30

【0118】

好適な製薬上許容される賦形剤は、選択される特定の剤形に応じて異なるだろう。さらに、好適な製薬上許容される賦形剤は、それらが組成物中で果たし得る特定の機能について選択することができる。例えば、特定の製薬上許容される賦形剤は、均一な剤形の製造を容易にするそれらの能力について選択することができる。特定の製薬上許容される賦形剤は、安定な剤形の製造を容易にするそれらの能力について選択することができる。特定の製薬上許容される賦形剤は、式(I)の化合物(1種もしくは複数種)またはその製薬上許容される塩が一旦患者に投与されると、1つの器官または身体の部分から別の器官または身体の部分への運搬または輸送を容易にするそれらの能力について選択することができる。特定の製薬上許容される賦形剤は、患者コンプライアンスを高めるそれらの能力について選択することができる。

40

【0119】

好適な製薬上許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味料、着香料、味マスキング剤、着色料、抗ケーキング剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、粘度増加剤、抗酸化剤、保存剤、安定化剤、界面活性剤、および緩衝剤が挙げられる。当業者であれば、特定の製薬上許容される賦形剤が、2つ以上の機能を果たし得ることと、さらにどのくらいの量の賦形剤が製剤中に存在するか、また他のど

50

のような賦形剤が製剤中に存在するかに応じて代替的機能を果たし得ることを理解するであろう。

【0120】

当業者は、本発明において使用するための適切な量の好適な製薬上許容される賦形剤を選択することを可能とする、当技術分野における知識および技術を有する。さらに、製薬上許容される賦形剤について記載しており、また好適な製薬上許容される賦形剤の選択において有用な、当業者が利用し得る多数の資料が存在する。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

10

【0121】

本発明による使用のための医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野において一般的に用いられる方法の一部は、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)に記載されている。

【0122】

従って、別の態様において、本発明は、成分を混合するステップを含む、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と1種以上の製薬上許容される賦形剤とを含む本発明により使用するための医薬組成物の製造方法を対象とする。式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含む医薬組成物は、例えば、周囲温度および大気圧で混合することによって調製することができる。

20

【0123】

一実施形態において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、経口投与用に製剤化される。別の実施形態において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、吸入投与用に製剤化される。さらなる実施形態において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、鼻腔内投与用に製剤化される。

【0124】

一態様において、本発明は、安全且つ有効量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と希釈剤または充填剤とを含む固形経口剤形(例えば錠剤またはカプセル剤)の使用を対象とする。好適な希釈剤および充填剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン(例えばコーンスターク、ジャガイモデンプン、および前ゼラチン化デンプン)、セルロースおよびその誘導体(例えば微結晶性セルロース)、硫酸カルシウム、および二塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。経口固形剤形は、結合剤をさらに含み得る。好適な結合剤としては、デンプン(例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプン、および前ゼラチン化デンプン)、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グーガム、ポビドン、ならびにセルロースおよびその誘導体(例えば微結晶性セルロース)が挙げられる。経口固形剤形は、崩壊剤をさらに含み得る。好適な崩壊剤としては、クロスボビドン、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース、アルギン酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固形剤形は、滑沢剤をさらに含み得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが挙げられる。

30

【0125】

適切な場合、経口投与用の投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。組成物は、例えば、粒子状物質をポリマー、ワックス等でコーティングするかまたはポリマー、ワックス等に埋め込むことにより、放出を長引かせるかまたは持続させるように調製することもできる。

【0126】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合させることもできる。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリ

40

50

ドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、薬物の制御放出の達成に有用な生分解性ポリマーのクラス(例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋性または両親媒性ブロックコポリマー)に結合させることもできる。

【0127】

別の態様において、本発明は、液体経口剤形の使用を対象とする。液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口液剤は、所与の量が所定量の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有するように、投与単位形態で調製することができる。シロップ剤は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を好適に風味付けされた水溶液に溶解することによって調製することができるが、他方、エリキシル剤は、非毒性アルコールビヒクルの使用を通して調製される。懸濁剤は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を非毒性ビヒクルに分散することによって製剤化することができる。可溶化剤および乳化剤(例えばエトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル)、保存剤、風味添加剤(例えばペパーミント油)、あるいは天然甘味料もしくはサッカリンまたは他の人工甘味料なども添加することができる。

【0128】

別の態様において、本発明は、例えば、乾燥散剤(ドライパウダー)組成物、エアゾール剤組成物、懸濁剤組成物、または液剤組成物としての、吸入による患者への投与に適合した剤形の使用を対象とする。

【0129】

吸入による肺への送達のための乾燥散剤組成物は、典型的には、微粉末としての式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、微粉末としての1種以上の製薬上許容される賦形剤と共に含む。乾燥散剤における使用に特に適した製薬上許容される賦形剤は当業者に公知であり、ラクトース、デンプン、マンニトール、および単糖、二糖、および多糖が挙げられる。微粉末は、例えば、微粉化および製粉によって調製することができる。一般的には、サイズを低下させた(例えば微粉化した)化合物は、(例えば、レーザー回折を用いて測定して)約1~約10ミクロンのD₅₀値によって規定することができる。

【0130】

乾燥散剤は、複数回(未計量用量)の乾燥散剤形態の医薬を保管するのに適したリザーバーを有するリザーバー付き乾燥散剤吸入器(RDPI)を介して患者に投与することができる。RDPIは、典型的には、各医薬用量をリザーバーから計量して送達位置に送るための手段を含む。例えば、計量手段は計量カップを含んでいてよく、この計量カップは、リザーバーからカップに医薬を充填することができる第1の位置から、計量された医薬用量が吸入のために患者に利用可能になる第2の位置まで移動可能である。

【0131】

あるいは、乾燥散剤は、複数回用乾燥散剤吸入器(MDPI)において使用するためのカプセル(例えばゼラチンカプセルまたはプラスチックカプセル)、カートリッジ、またはブリストーパックとして提供することができる。MDPIは、医薬が、複数の規定用量(またはその一部)の医薬を含有する(あるいは運搬する)複数回用パック中に含まれる吸入器である。乾燥散剤がブリストーパックとして提供される場合、MDPIは、医薬を乾燥散剤形態で格納するための複数のブリストーを含む。ブリストーは、典型的には、そこから医薬を放出することを容易にするため、規則的な様式で配置される。例えば、ブリストーは円盤形のブリストーパック上に通常は環状に配置されていてもよいし、ブリストーは(例えばストリップまたはテープを含む)細長い形態であってもよい。各カプセル、カートリッジ、またはブリストーは、例えば、20 μg~10mgの式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有し得る。

【0132】

10

20

30

40

50

エアゾール剤は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を液化噴射剤に懸濁または溶解することによって形成することができる。好適な噴射剤としては、ハロカーボン類、炭化水素類、および他の液化ガスが挙げられる。代表的な噴射剤としては、トリクロロフルオロメタン(噴射剤11)、ジクロロフルオロメタン(噴射剤12)、ジクロロテトラフルオロエタン(噴射剤114)、テトラフルオロエタン(HFA-134a)、1,1-ジフルオロエタン(HFA-152a)、ジフルオロメタン(HFA-32)、ペンタフルオロエタン(HFA-12)、ヘプタフルオロプロパン(HFA-227a)、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロベンタン、ブタン、イソブタン、およびペンタンが挙げられる。式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含むエアゾール剤は、典型的には、計量用量吸入器(MDI)を介して患者に投与されるだろう。このような装置は当業者に公知である。

10

【0133】

エアゾール剤は、製剤の物理的安定性を改善するため、バルブ性能を改善するため、溶解性を改善するため、または味を改善するために、典型的にはMDIと共に使用されるさらなる製薬上許容される賦形剤(例えば界面活性剤、滑沢剤、共溶媒および他の賦形剤)を含有し得る。

【0134】

従って、本発明のさらなる態様として、場合により界面活性剤および/または共溶媒と組み合わせて、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と、噴射剤としてのフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンとを含む医薬エアゾール製剤の使用が提供される。

20

【0135】

本発明の別の態様によれば、噴射剤が、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンおよびそれらの混合物から選択される医薬エアゾール製剤の使用が提供される。

【0136】

本発明による使用のための製剤は、好適な緩衝剤の添加によって緩衝することができる。

【0137】

吸入器または通気器において使用するための、例えばゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩および好適な散剤基剤(例えばラクトースまたはデンプン)の吸入のための散剤混合物を含有するように製剤化することができる。各カプセルまたはカートリッジは、一般的に、20 μg ~ 10mgの式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有し得る。あるいは、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、賦形剤(例えばラクトース)を含まずに提供することができる。

30

【0138】

本発明による局所組成物中の式(I)の活性化合物またはその製薬上許容される塩の割合は、調製対象の製剤の正確なタイプに応じて決まるが、一般的に、0.001 ~ 10重量%の範囲内であろう。一般的には、大部分のタイプの調製物について、用いられる割合は、0.005 ~ 1%、例えば0.01 ~ 0.5%の範囲内であろう。しかし、吸入または通気用散剤において、使用される割合は、通常、0.1 ~ 5%の範囲内であろう。

40

【0139】

エアゾール製剤は、好ましくは、各計量用量またはエアゾールの「パフ」が、20 μg ~ 10mg、好ましくは20 μg ~ 2000 μg、より好ましくは約20 μg ~ 500 μgの式(I)の化合物を含有するように配置される。投与は、1日1回または1日数回、例えば2、3、4または8回(各回に例えば1、2または3回用量を与える)であってよい。エアゾール剤による全1日用量は、100 μg ~ 10mg、好ましくは200 μg ~ 2000 μgの範囲内であろう。吸入器または通気器におけるカプセルおよびカートリッジにより送達される全1日用量および計量用量は、一般的に、エアゾール製剤により送達される全1日用量および計量用量の二倍であろう。

【0140】

懸濁エアゾール製剤の場合、粒状(例えば、微粉化)薬物の粒径は、エアゾール製剤の投

50

との際に実質的に全ての薬物の肺への吸入を可能にするようなものでなければならず、このため、100ミクロン未満、望ましくは20ミクロン未満、また特に1~10ミクロン(例えば1~5ミクロン、より好ましくは2~3ミクロン)の範囲内であろう。

【0141】

本発明による使用のための製剤は、適切な容器中で、例えば超音波処理または高せん断ミキサーを利用して、医薬および式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を選択された噴射剤に分散または溶解させることによって調製することができる。この方法は、望ましくは制御された湿度条件下で行われる。

【0142】

本発明によるエアゾール製剤の化学的および物理的安定性ならびに医薬許容性は、当業者に周知の技術により決定することができる。このため、例えば、成分の化学的安定性は、例えば、製品の長期保存後にHPLCアッセイによって決定することができる。物理的安定性データは、例えば、漏れ試験により、バルブ送達アッセイ(1作動当たりの平均射出重量)により、用量再現性アッセイ(1作動当たりの活性成分)により、またスプレー分布分析などの他の従来の分析技術から得ることができる。

10

【0143】

本発明による使用のための懸濁エアゾール製剤の安定性は、従来の技術により、例えば、バックライト散乱装置を用いて凝集粒度分布を測定することにより、またはカスケードインパクションもしくは「ツインインピンジャー(twin impinger)」分析法で粒度分布を測定することによって測定することができる。本明細書中で使用される「ツインインピンジャー」アッセイへの言及は、British Pharmacopaeia 1988、A204-207頁、付属書XVII Cにおいて定義されるとおり、「装置Aを用いた加圧吸入における放出用量の沈積の測定」を意味する。かかる技術により、エアゾール製剤の「呼吸用画分」を計算することができる。 「呼吸用画分」を計算するために用いられる1つの方法は、1作動当たり下流インピンジメントチャンバー中で回収される活性成分の量である「微粒子画分」(上記のツインインピンジャー法を用いて1作動当たりに送達される活性成分の総量のパーセントとして表される)を参照することによる方法である。

20

【0144】

用語「計量用量吸入器」すなわちMDIは、缶、缶を覆う固定キャップおよび上記キャップ内に位置する製剤計量バルブを含むユニットを意味する。MDIシステムは、好適なチャネリング装置を含む。好適なチャネリング装置は、例えば、バルブアクチュエータと円筒状または円錐状通路とを含み、それを通して医薬を充填されたキャニスターから計量バルブを経由して患者の鼻または口へと(例えばマウスピースアクチュエータ)送達することができる。

30

【0145】

MDIキャニスターは、一般的に、使用される噴射剤の蒸気圧に耐えることができる容器、例えばプラスチックボトルもしくはプラスチックコーティングされたガラスボトルまたは好ましくは金属缶(例えば、場合により陽極酸化処理、ラッカーコーティングおよび/またはプラスチックコーティングされ得るアルミニウムまたはその合金の缶)(例えばW096/3 2099を参照することにより本明細書に組み込まれる、ここで缶の内面の一部または全部は、場合により1種以上の非フルオロカーボンポリマーと組み合わせて1種以上のフルオロカーボンポリマーでコーティングされている)を含み、この容器は計量バルブで密閉されている。キャップは、超音波溶接、ねじ込み継ぎ手または圧着を介して缶上に固定することができる。本明細書中で教示されるMDIは、当技術分野の方法によって調製することができる(例えば、上記のByronおよびW096/32099を参照)。好ましくは、キャニスターはキャップアセンブリによって取り付けられ、薬物計量バルブは上記キャップ内に位置し、当該キャップは所定の位置に圧着されている。

40

【0146】

本発明の一実施形態において、缶の金属製内面は、フルオロポリマー(より好ましくは非フルオロポリマーとブレンドされているフルオロポリマー)でコーティングされている

50

。本発明の別の実施形態において、缶の金属製内面は、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)とポリエーテルスルホン(PES)のポリマーブレンドでコーティングされている。本発明のさらなる実施形態において、缶の金属製内面の全体は、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)とポリエーテルスルホン(PES)のポリマーブレンドでコーティングされている。

【0147】

計量バルブは、1作動当たりに計量量の製剤を送達し、バルブを通した噴射剤の漏出を防止するためのガスケットを組み込むように設計されている。ガスケットは、例えば、低密度ポリエチレン、クロロブチル、ブロモブチル、EPDM、黒色および白色ブタジエン-アクリロニトリルゴム、ブチルゴムおよびネオプレンなどの任意の好適なエラストマー材料を含み得る。好適なバルブは、エアゾール業界でよく知られている製造業者、例えば、Valois社(フランス)(例えばDF10、DF30、DF60)、Bespak plc社(イギリス)(例えばBK300、BK357)および3M-Neotechnic Ltd社(イギリス)(例えばSpraymiser(商標))から市販されている。

【0148】

様々な実施形態において、MDIは、他の構造(例えば、限定するものではないが、MDIを格納し収容するためのオーバーラップパッケージ、例えば、米国特許第6,119,853号；第6,179,118号；第6,315,112号；第6,352,152号；第6,390,291号；および第6,679,374号に記載されているものなど；ならびに用量カウンターユニット、例えば、限定するものではないが、米国特許第6,360,739号および第6,431,168号に記載されているものなど)と併せて使用することもできる。

【0149】

充填キャニスターの商業生産用大規模バッチの調製のため、医薬エアゾール製造の当業者によく知られている従来のバルク製造方法およびバルク製造機を用いることができる。このため、例えば、懸濁エアゾール製剤を調製するための1つのバルク製造方法では、計量バルブをアルミニウム缶に圧着して空のキャニスターを形成する。粒子状医薬を充填容器に添加し、液化噴射剤を、任意選択の賦形剤と共に、充填容器を通して製造容器へと加圧充填する。薬物懸濁液を充填機に再循環させる前に混合し、次いで、1アリコートの薬物懸濁液を、計量バルブを通してキャニスターに充填する。溶液エアゾール製剤を調製するためのバルク製造方法の一例では、計量バルブをアルミニウム缶に圧着して空のキャニスターを形成する。液化噴射剤(任意選択の賦形剤と共に)と溶解させた医薬を、充填容器を通して製造容器に加圧充填する。

【0150】

代替的方法では、確実に製剤が蒸発しないように十分に低温の条件下で、1アリコートの液化製剤を開放キャニスターに添加し、その後計量バルブをキャニスターに圧着する。

【0151】

典型的には、医薬用途用に調製されたバッチにおいては、各充填キャニスターを、確認秤量し、バッチ番号をコードし、放出試験前に保管用のトレーに詰める。

【0152】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含む懸濁剤および液剤は、ネプライザーを介して患者に投与することもできる。噴霧療法に利用される溶媒または懸濁剤は、水、水性生理食塩水、アルコールまたはグリコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)等またはそれらの混合物などの任意の製薬上許容される液体であってよい。生理食塩水溶液は、投与後に薬理学的活性をわずかに示すかまたは全く示さない塩を利用する。アルカリ金属塩もしくはアンモニウムハロゲン塩などの有機塩(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム)またはカリウム塩、ナトリウム塩およびアンモニウム塩などの有機塩、あるいは有機酸(例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸等)はいずれも、この目的のために使用することができる。

【0153】

他の製薬上許容される賦形剤を、懸濁剤または液剤に添加してもよい。式(I)の化合物

10

20

30

40

50

またはその製薬上許容される塩は、無機酸(例えば、塩酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸)；有機酸(例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸および酒石酸等)、錯化剤(例えばEDTAもしくはクエン酸およびその塩)；または抗酸化剤(例えばビタミンEもしくはアスコルビン酸などの抗酸化剤)の添加によって安定化させることができる。これらは、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を安定化するために単独でまたは一緒に使用することができる。塩化ベンザルコニウムまたは安息香酸およびその塩などの保存剤を添加してもよい。特に懸濁剤の物理的安定性を改善するため、界面活性剤を添加してもよい。これらの界面活性剤としては、レシチン、ジナトリウムジオクチルスルホスクシネット、オレイン酸およびソルビタンエステルが挙げられる。

【0154】

10

さらなる態様において、本発明は、鼻腔内投与に適合した剤形の使用を対象とする。

【0155】

鼻に投与するための製剤としては、加圧ポンプによって鼻に投与される加圧エアゾール製剤および水性製剤が挙げられる。非加圧製剤であって、鼻腔への局所投与に適合した製剤が特に興味深い。好適な製剤は、この目的のための希釈剤または担体として水を含有する。肺または鼻に投与するための水性製剤は、従来の賦形剤(例えば緩衝剤、張性改変剤など)と共に提供することができる。水性製剤は、噴霧によって鼻に投与することもできる。

【0156】

20

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、流体ディスペンサー(例えば、分配ノズルまたは分配オリフィスを有し、使用者がそのポンプ機構に力を加えるとそれを通して計量用量の流体製剤が分配される流体ディスペンサー)から送達するための流体製剤として製剤化することができる。このような流体ディスペンサーは、一般的に、複数回計量用量の流体製剤のリザーバーを備え、この用量は連続的なポンプの作動により分配可能である。分配ノズルまたはオリフィスは、流体製剤を鼻腔へ噴霧分配するため、使用者の鼻孔に挿入するように構成することができる。上述のタイプの流体ディスペンサーはWO05/044354に記載および例示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ディスペンサーは、流体製剤を含有する容器に搭載された圧縮ポンプを有する流体排出装置を収容するハウジングを有する。ハウジングは、ハウジングに対して内側に移動可能な少なくとも1つの指で操作できるサイドレバーを有し、このサイドレバーは、ハウジング中で上記容器を上方にカム(cam)してポンプを圧縮し、計量用量の製剤を、ポンプ軸からハウジングの経鼻ノズルを通してポンプアウトさせる。一実施形態において、流体ディスペンサーは、WO05/044354の図30～40に示される一般的なタイプの流体ディスペンサーである。

【0157】

30

担体が固体である鼻腔内投与に適合した医薬組成物としては、鼻に接近して保持される粉末の容器から鼻道を通した迅速吸入によって投与される、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末が挙げられる。鼻腔用スプレーまたは点鼻薬として投与するための、担体が液体である好適な組成物としては、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の水溶液または油溶液が挙げられる。

【0158】

40

経皮投与に適合した医薬組成物は、患者の表皮と長時間密着させたままにしておくことが意図される個別のパッチ剤として提供することができる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般的に記載されるとおり、パッチ剤からイオン導入法によって送達することができる。

【0159】

局所投与に適合した医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤または油剤として製剤化することができる。

【0160】

50

軟膏剤、クリーム剤およびゲル剤は、例えば、好適な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒の添加と共に、水性基剤または油性基剤と一緒に製剤化することができる。従って、このような基剤としては、例えば、水および/または油(液体パラフィンまたは植物油(例えばラッカセイ油もしくはヒマシ油)など)、あるいは溶媒(例えばポリエチレングリコール)が挙げられる。基剤の性質に応じて使用することができる増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体、ならびに/またはモノステアリン酸グリセリルおよび/もしくは非イオン性乳化剤が挙げられる。

【0161】

10

ローション剤は、水性基剤または油性基剤と共に製剤化することができる、一般的には1種以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤または増粘剤も含有するだろう。

【0162】

外用散剤は、任意の好適な粉末基剤、例えば、タルク、ラクトースまたはデンプンを利用して形成することができる。点滴剤は、1種以上の分散剤、可溶化剤、懸濁化剤または保存剤も含む水性基剤または非水性基剤と共に製剤化することができる。

【0163】

局所用製剤は、患部への1日当たり1回以上の塗布により投与することが可能であり、皮膚領域上の密封包帯法を有利に使用することができる。連続送達または長期送達は、接着リザーバー系によって達成することができる。

20

【0164】

目または他の外部組織(例えば口および皮膚)の処置のため、本組成物を、局所用軟膏剤またはクリーム剤として塗布することができる。軟膏剤として製剤化される場合、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、パラフィン性基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いることができる。あるいは、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、水中油クリーム基剤または油中水クリーム基剤を有するクリーム中で製剤化してもよい。

【0165】

30

非経口投与に適合した医薬組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含有し得る水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。本組成物は、単位用量容器または複数回用量容器(例えば密封したアンプルおよびバイアル)で提供することができる、また使用直前に滅菌液体担体(例えば注射用水)の添加のみが必要とされる凍結-乾燥(凍結乾燥)条件で保存することができる。即席注射剤および懸濁剤は、滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

【0166】

本発明によれば、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩は、1種以上の他の治療剤と組み合わせて使用することができる。

40

【0167】

式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と組み合わせて使用するための好適な治療剤としては、例えば、抗炎症剤、抗コリン作用剤(特にM₁/M₂/M₃受容体アンタゴニスト)、₂アドレナリン受容体アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、抗感染症薬(例えば抗生物質もしくは抗ウイルス薬)、または抗ヒスタミン剤から選択される1種以上の他の治療剤が挙げられる。従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を1種以上の他の治療活性剤(例えば、抗炎症剤(例えばコルチコステロイドもしくはNSAID)、抗コリン作用剤、₂アドレナリン受容体アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト

50

、抗感染症薬(例えば抗生物質もしくは抗ウイルス薬)、または抗ヒスタミン剤から選択される治療活性剤)と共に含む組み合わせを提供する。本発明の一実施形態は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、₂アドレナリン受容体アゴニスト、および/またはロイコトリエンアンタゴニスト、および/または抗コリン作用剤、および/またはPDE4阻害剤、および/または抗ヒスタミン剤、および/またはDP2アンタゴニスト、および/またはp38-キナーゼ阻害剤および/またはDMARD(疾患改変抗リウマチ薬)(例えばメトトレキサート)と共に含む組み合わせを包含する。

【0168】

10

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療、および/または気道損傷の予防の方法であつて、安全且つ有効量の、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を1種以上の治療活性剤と共に含む組み合わせを投与するステップを含む、上記方法を包含する。

【0169】

本発明による使用のための特定の化合物は、他のPI3キナーゼよりもPI3K に対する選択性を示し得る。従つて本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、PI3K に対して選択的な式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、別のPI3-キナーゼ(例えばPI3K)に対して選択的な化合物またはその製薬上許容される塩と共に含む組み合わせを提供する。

20

【0170】

本発明の一実施形態は、1種または2種の他の治療剤を含む組み合わせの使用を包含する。

【0171】

適切な場合、当業者には、他の治療成分(1種または複数種)を、塩の形態で、例えばアルカリ金属塩もしくはアミン塩としてまたは酸付加塩として、あるいはプロドラッグとして、あるいはエステル(例えば低級アルキルエステル)として、あるいは溶媒和物(例えば治療成分の活性および/もしくは安定性ならびに/または物理的特徴(溶解性など)を最適化するための水和物)として使用し得ることが明らかであろう。適切な場合、治療成分を光学的に純粋な形態で使用し得ることも明らかであろう。

30

【0172】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を₂アドレナリン受容体アゴニストと共に含む組み合わせを包含する。

【0173】

₂アドレナリン受容体アゴニストの例としては、サルメテロール(ラセミ体であってもよいし、R-エナンチオマーなどの單一エナンチオマーであってもよい)、サルブタモール(ラセミ体であってもよいし、R-エナンチオマーなどの單一エナンチオマーであってもよい)、ホルモテロール(ラセミ体であってもよいし、R,R-ジアステレオマーなどの单ジアステレオマーであってもよい)、サルメファモール、フェノテロール、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、ピルブテロール、フレルブテロール、レブロテロール、バンブテロール、インダカテロール、テルブタリンおよびそれらの塩、例えば、サルメテロールのキシナフオエート(1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキシレート)塩、サルブタモールの硫酸エステル塩もしくは遊離塩基、またはホルモテロールのフマル酸エステル塩が挙げられる。一実施形態において、長時間作用型₂アドレナリン受容体アゴニスト(例えば、約12時間以上の有効な気管支拡張を提供する化合物)が好ましい。

40

【0174】

50

他の₂アドレナリン受容体アゴニストとしては、WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 001/42193およびWO 03/042160に記載されている₂アドレナリン受容体アゴニストが挙げられる。

【0175】

₂アドレナリン受容体アゴニストの例としては、以下のものが挙げられる：

3-(4-{{(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド；
 3-(3-{{7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド；
 4-{{(1R)-2-[(6-{{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール；
 4-{{(1R)-2-[(6-{{4-[(3-シクロペニチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール；
 N-[2-ヒドロキシル-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ)フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド；
 N-2{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン-5-イル)エチルアミン；および
 5-[(R)-2-(2-{{4-[(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン。

【0176】

₂アドレナリン受容体アゴニストは、硫酸、塩酸、フマル酸、ヒドロキシナフト工酸(例えば1-または3-ヒドロキシ-2-ナフト工酸)、桂皮酸、置換桂皮酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ナフタレンアクリル酸、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-または4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸および4-フェニル安息香酸から選択される製薬上許容される酸と共に形成される塩の形態であってよい。

【0177】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をロイコトリエンアンタゴニストと共に含む組み合わせを包含する。好適なロイコトリエンアンタゴニストとしては、例えば、モンテルカストが挙げられる。

【0178】

好適な抗炎症剤としては、コルチコステロイドが挙げられる。式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と組み合わせて使用し得る好適なコルチコステロイドは、経口および吸入コルチコステロイドならびに抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオニ酸フルチカゾン、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6₁,9₂-ジフルオロ-17₃-[(2-フランカルボニル)オキシ]-11₄-ヒドロキシ-16₅-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フルオロ酸フルチカゾン)、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-3-オキソ-17₅-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルおよび6₁,9₂-ジフルオロ-11₃-ヒドロキシ-16₄-メチル-17₅-(1-メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17₆-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、ベクロメタゾンエステル(例えば17-プロピオニ酸エステルまたは17,21-ジプロピオ

10

20

30

40

50

ン酸エステル)、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル(例えばフロ酸モメタゾン)、トリアムシノロンアセトニド、ロフレポニド、シクレソニド(16,17-[[(R)-シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ)]-11,21-ジヒドロキシ-ブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン)、プロピオン酸ブチクソコート(butixocort)、RPR-106541、およびST-126が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルおよび6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルが挙げられる。一実施形態において、コルチコステロイドは、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルである。

【0179】

コルチコステロイドの例としては、WO2002/088167、WO2002/100879、WO2002/12265、WO2002/12266、WO2005/005451、WO2005/005452、WO2006/072599およびWO2006/072600に記載されるコルチコステロイドが挙げられる。

【0180】

転写促進よりも転写抑制に対する選択性を有し且つ併用療法において有用であり得るグルココルチコイド受容体活性化作用を有する非ステロイド性化合物としては、以下の特許：WO03/082827、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651およびWO03/08277において網羅される非ステロイド性化合物が挙げられる。さらなる非ステロイド性化合物は、WO2006/000401、WO2006/000398およびWO2006/015870において網羅される。

【0181】

抗炎症剤の例としては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID's)が挙げられる。

【0182】

NSAID'sの例としては、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤(例えば、テオフィリン、PDE4阻害剤または混合PDE3/PDE4阻害剤)、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成阻害剤(例えばモンテルカスト)、トリプターゼおよびエラスターーゼ阻害剤、ベータ-2インテグリンアンタゴニストおよびアデノシン受容体アゴニストもしくはアンタゴニスト(例えばアデノシン2aアゴニスト)、サイトカインアンタゴニスト、またはサイトカイン合成阻害剤、あるいは5-リポキシゲナーゼ阻害剤が挙げられる。

【0183】

一実施形態において、本発明は、特に吸入に適合した製剤の場合において、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤と組み合わせた式(I)の化合物の使用を提供する。本発明のこの態様において有用なPDE4特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害することが知られているか、またはPDE4阻害剤として作用することが見出されている任意の化合物であり得るが、単なるPDE4阻害剤であって、PDE4のみならずPDEファミリーの他のメンバー(例えばPDE3およびPDE5)も阻害する化合物ではない。

【0184】

化合物としては、シス-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびシス-[4-シアノ-4-(3-シ

10

20

30

40

50

クロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]が挙げられる。また、シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラストとしても公知)およびその塩、エステル、プロドラッグまたは物理的形態も挙げられるが、これは1996年9月3日に発行された米国特許第5,552,438号に記載され；この特許およびそれが開示する化合物は、参照により本明細書中に完全に組み込まれる。

【0185】

他の化合物としては、Elbion社から販売されているAWD-12-281(Hofgen, N.ら, 第15回EFMC Int Symp Med Chem (9月6日～10日、エディンバラ) 1998年, 要約P.98; CAS参照No. 247584020-9)；9-ベンジルアデニン誘導体指定NCS-613(INSERM社)；Chiroscience and Schering-Plough社から販売されているD-4418；CI-1018(PD-168787)として同定され、Pfizer社に帰属するベンゾジアゼピンPDE4阻害剤；W099/16766において協和発酵(Kyowa Hakko)により開示されたベンゾジオキソール誘導体；協和発酵から販売されているK-34；Napp社から販売されているV-11294A (Landells, L.J.ら, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (9月19日～23日, ジエノヴァ) 1998年] 1998年, 12 (付録28) : 要約P2393)；Byk-Gulden社から販売されているロフルミラスト(CAS参照No. 162401-32-3)およびフタラジノン(W099/47505、その開示は参照により本明細書に組み込まれる)；Byk-Gulden社(現在のAlta na社)により製造および公開されている混合PDE3/PDE4阻害剤であるスマフェントリン、(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10a-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド；Almirall-Prodes farma社により開発中のアロフィリン；Vernalis社により販売されているVM554/UM565；またはT-440(田辺製薬(Tanabe Seiyaku)；Fuji, K.らJ Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1) : 162)、およびT2585が挙げられる。

【0186】

さらなる化合物は、公開国際特許出願W004/024728(Glaxo Group Ltd)、W004/056823(Glaxo Group Ltd)およびW004/103998(Glaxo Group Ltd)(例えば、これらにおいて開示される実施例399または544)に開示されている。さらなる化合物も、W02005/058892、W02005/090348、W02005/090353、およびW02005/090354(全てGlaxo Group Limited名義)に開示されている。

【0187】

抗コリン作用剤の例としては、ムスカリニン性受容体においてアンタゴニストとして作用する化合物、特に、M₁もしくはM₃受容体のアンタゴニスト、M₁/M₃もしくはM₂/M₃受容体の二重アンタゴニスト、またはM₁/M₂/M₃受容体の汎アンタゴニストである化合物が挙げられる。吸入による投与のための例示的化合物としては、イプラトロピウム(例えば臭化物として、CAS 22254-24-6、アトロベントの名称で販売)、オキシトロピウム(例えば臭化物として、CAS 30286-75-0)およびチオトロピウム(例えば臭化物として、CAS 136310-93-5、スピリーバの名称で販売)が挙げられる。同様に興味深いのは、レバトロペート(例えば臭化水素酸塩として、CAS 262586-79-8)およびW001/04118に開示されているLAS-34273である。経口投与のための例示的化合物としては、ピレンゼピン(CAS 28797-61-7)、ダリフェナシン(CAS 133099-04-4、またはエナブレックスの名称で販売されている臭化水素酸塩についてCAS133099-07-7)、オキシブチニン(CAS5633-20-5、ジトロパンの名称で販売)、テロジリン(CAS 15793-40-5)、トルテロジン(CAS 124937-51-5、またはデトロールの名称で販売されている酒石酸塩についてはCAS 124937-52-6)、オチロニウム(例えば臭化物として、CAS 26095-59-0、スパスモメンの名称で販売)、塩化トロスピウム(CAS 10405-02-4)およびソリフェナシン(CAS 242478-37-1、またはYM-905としても知られており、ベシケアの名称で販売されているコハク酸塩についてはCAS 242478-38-2)が挙げられる。

【0188】

さらなる化合物は、WO 2005/037280、WO 2005/046586およびWO 2005/104745に開示されており、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の組み合わせとしては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：

10

20

30

40

50

(3-エンド)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(3-エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド；および

(1R,5S)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8-メチル-8-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0189】

他の抗コリン作用剤としては、米国特許出願第60/487981号に開示されている化合物、10 例えは以下のものが挙げられる：

(3-エンド)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(3-エンド)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(3-エンド)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン4-メチルベンゼンスルホネート；

(3-エンド)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-チエニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；および/または

(3-エンド)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-ピリジニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。20

【0190】

さらなる抗コリン作用剤としては、米国特許出願第60/511009号に開示されている化合物、例えは以下のものが挙げられる：

(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニトリル；

(エンド)-8-メチル-3-(2,2,2-トリフェニル-エチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；30

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオン酸；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロパン-1-オール；40

N-ベンジル-3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド；

(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

1-ベンジル-3-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

1-エチル-3-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-アセトアミド；50

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンズアミド；

3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-プロピオニトリル；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド；

[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素；

N-[3-((エンド)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-メタンスルホンアミド；および/または

(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0191】

さらなる化合物としては、以下のものが挙げられる：

(エンド)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(エンド)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド；および/または

(エンド)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アザニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0192】

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をH1アンタゴニストと共に含む組み合わせを提供する。H1アンタゴニストの例としては、限定するものではないが、アントレキサノクス、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、プロムフェニラミン、セチリジン、レボセチリジン、エフレチリジン、クロルフェニラミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラタジン、ドキシラミン、ジメチジン、エバスチン、エピナスチン、エフレチリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、メクリジン、ノラステミゾール、オロパタジン、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメプラジンおよびトリプロリジン、特にセチリジン、レボセチリジン、エフレチリジンおよびフェキソフェナジンが挙げられる。さらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をH3アンタゴニスト(および/または逆アゴニスト)と共に含む組み合わせを提供する。H3アンタゴニストの例としては、例えば、WO2004/035556およびWO2006/045416に開示される化合物が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他のヒスタミン受容体アンタゴニストとしては、H4受容体のアンタゴニスト(および/または逆アゴニスト)、例えば、Jablonskiら、J. Med. Chem. 46 : 3957-3960(2003年)に開示される化合物が挙げられる。

【0193】

10

20

30

40

50

一実施形態において、本発明は、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗感染症薬と共に含む組み合わせを提供する。抗感染症薬は、抗生物質、抗ウイルス薬または抗菌薬であり得る。好適な抗生物質の例としては、アモキシシリン/クラブランネット、フルクロキサシリン、セファレキシン、セフィキシム、エリスロマイシン、シプロフロキサシンおよびトプラマイシンを挙げることができる。好適な抗ウイルス薬の例としては、オセルタミビル、ザナミビルおよびリバビリンを挙げることができる。好適な抗菌薬の例としては、フルコナゾールおよびイトラコナゾールを挙げることができる。

【0194】

10

一実施形態において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗感染症薬と共に含む組み合わせは、吸入によって投与することができる。特に吸入に適した抗感染症薬の例としては、吸入または噴霧され得る抗感染症薬、例えば、抗生物質(トプラマイシンまたはシプロフロキサシンなど)、および抗ウイルス薬(ザナミビルまたはリバビリンなど)が挙げられる。

【0195】

一実施形態において、本発明は、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、式(I)の化合物と適合作用期間を有する抗感染症薬と共に含む組み合わせを提供する。本明細書中で使用される用語「適合作用時間」は、作用時間が、特定の患者を治療するために両方の化合物を投与することができるような時間であること、例えば、両化合物を、毎日同じ回数(例えば1日1回または2、3、4もしくは8回)投与することができる意味する。

20

【0196】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をPDE4阻害剤と共に含む組み合わせを提供する。

【0197】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を₂アドレナリン受容体アゴニストと共に含む組み合わせを提供する。

30

【0198】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をロイコトリエンアンタゴニストと共に含む組み合わせを提供する。

【0199】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をコルチコステロイドと共に含む組み合わせを提供する。

40

【0200】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を非ステロイド性GRアゴニストと共に含む組み合わせを提供する。

【0201】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防にお

50

いて使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗コリン作用剤と共に含む組み合わせを提供する。

【0202】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗ヒスタミン剤と共に含む組み合わせを提供する。

【0203】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩をPDE4阻害剤および₂アドレナリン受容体アゴニストと共に含む組み合わせを提供する。

10

【0204】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗コリン作用剤およびPDE4阻害剤と共に含む組み合わせを提供する。

【0205】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を抗感染症薬と共に含む組み合わせを提供する。

20

【0206】

上記に挙げられる組み合わせは、医薬組成物の形態で使用するために便利に提供することが可能であり、このため上記に定義される組み合わせを製薬上許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物は、本発明のさらなる態様である。

【0207】

このような組み合わせの個々の化合物を、連続的に投与してもよいし、別々のまたは組み合わせた医薬製剤として同時に投与してもよい。一実施形態において、個々の化合物は、組み合わせ医薬製剤として同時に投与されるだろう。公知の治療剤の適切な用量は、当業者により容易に理解されるだろう。

30

【0208】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と別の治療活性剤との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0209】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩とPDE4阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

40

【0210】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と₂アドレナリン受容体アゴニストとの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0211】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩とロイコトリエンア

50

ンタゴニストとの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0212】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩とコルチコステロイドとの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0213】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と非ステロイド性GRアゴニストとの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。 10

【0214】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と抗コリン作用剤との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0215】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と抗ヒスタミン剤との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。 20

【0216】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩とPDE4阻害剤および₂アドレナリン受容体アゴニストとの組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0217】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と抗コリン作用剤およびPDE4阻害剤との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。 30

【0218】

従って本発明は、さらなる態様において、患者(特にPI3K 変異を有する患者)における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と抗感染症薬との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【実施例】

【0219】

実施例1：肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)の治療において使用するための6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリド 40

10 ~ 12週齢の無菌C57BL/6雄および雌マウスに、0.2%のTween-80/生理食塩水ビヒクル、または同ビヒクル中0.2mg/kgの微粉化6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリドを鼻腔内投与した。化合物投与は、誘導に3%イソフルランを、また維持に2%イソフルランを用いた麻酔下で、1日2回11日間実施した。2日目の開始時で、且つ、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリド、またはビヒクルの投与の1時間後に、マウスを上記のとおりにイソフルランで麻酔し、 1×10^7 CFUの肺炎球菌株TIGR4で鼻腔内感染させた。肺炎球菌は、先に記載したとおりに入手して調製し(例えば、Infect. Immun. Dec 50

2011 ; 79(12) : 4965 ~ 4976を参照)、マウス1匹当たり50 μ l PBSの接種材料として接種した。マウスを1日3回モニターして規定された死亡率エンドポイントを用いて評価し、Home Office Project Licence PPL 70/7661に記載される限界臨床症状を3つ以上示すマウスを選別した。

【0220】

図1(図1Aおよび1Bを含む)は、肺炎球菌に感染したマウスにおいて、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリドが、規定された死亡率エンドポイントを低下させ、ビヒクル対照と比較して肺遺伝子発現を変化させたことを示す。

【0221】

図1Aは、Mantel-Cox検定($^{**}p < 0.005$)により分析した、化合物6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリド(白丸)およびビヒクル(黒丸)で処理した肺炎球菌(*S. pneumoniae*)感染マウスの規定された死亡率エンドポイントに基づく生存率($n=60$)、ならびに生存期間中央値を示す。

10

【0222】

図1Bは、肺炎球菌感染後の様々な時点での、6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロクロリドで処理したマウスの肺においてビヒクル対照と比較して著しく変化した(最小小で1.5倍変化； $p < 0.05$)遺伝子を表すAffymetrix社のGeneChipヒートマップである($n=6$)。説明文に示されるとおり、各バンドは単一プローブに対応し、バンド強度はシグナル値の差(fold change)を示す。

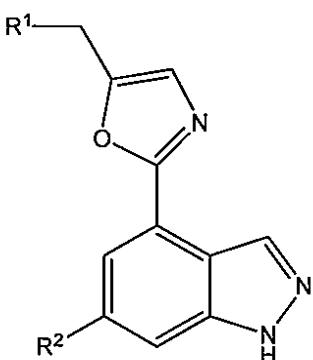
20

本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

【実施形態1】

患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための、式(I)：

【化9】

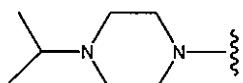


(I)

30

(式中、R¹は

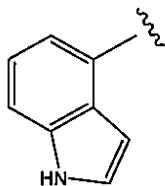
【化10】



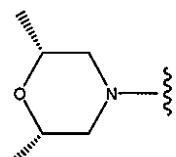
であり、且つR²は

40

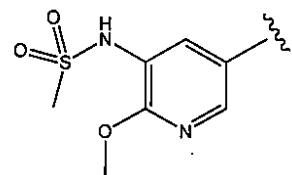
【化11】

であるか；またはR¹は

【化12】

であり、且つR²は

【化13】



10

20

である)

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

[実施形態2]

6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{{4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル}メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールまたはその製薬上許容される塩である、実施形態1に記載の使用のための化合物。

[実施形態3]

N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドまたはその製薬上許容される塩である、実施形態1に記載の使用のための化合物。

30

[実施形態4]

6-(1H-インドール-4-イル)-4-(5-{{4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル}メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヘミスクシネートである、実施形態1または2に記載の使用のための化合物。

[実施形態5]

N-[5-[4-(5-{{[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-インダゾール-6-イル]-2-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタンスルホンアミドである、実施形態1または3に記載の使用のための化合物。

40

[実施形態6]

実施形態1～5のいずれかに記載の使用のための化合物であって、該使用が呼吸器感染症の治療または予防である、前記化合物。

[実施形態7]

呼吸器感染症が細菌感染症である、実施形態6に記載の使用のための化合物。

[実施形態8]

細菌感染症が、肺炎球菌(S. Pneumoniae)、インフルエンザ菌(H. Influenzae)、および/またはカタル球菌(M. Catarrhalis)による感染症である、実施形態7に記載の使用のための化合物。

[実施形態9]

50

細菌感染症が、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、気管支炎、細気管支炎、扁桃炎、肺炎および/または結核である、実施形態 7 または 8 に記載の使用のための化合物。

[実施形態 10]

患者が基礎疾患有する、実施形態 1 ~ 9 のいずれかに記載の使用のための化合物。

[実施形態 11]

基礎疾患有 COPD である、実施形態 10 に記載の使用のための化合物。

[実施形態 12]

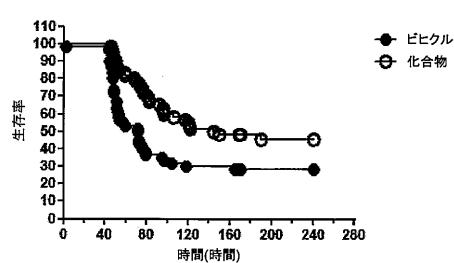
患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防において使用するための医薬の製造における、実施形態 1 ~ 5 のいずれかに定義される化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

10

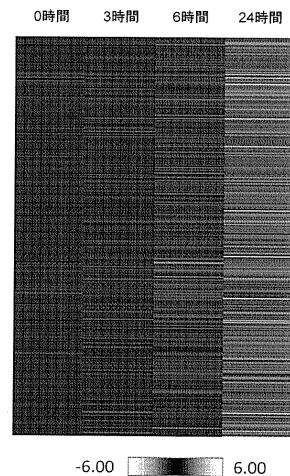
[実施形態 13]

患者における、呼吸器感染症の治療もしくは予防、気道障害の治療および/または気道損傷の予防の方法であって、安全且つ有効量の実施形態 1 ~ 5 のいずれかに定義される化合物またはその製薬上許容される塩を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、前記方法。

【図 1 A】



【図 1 B】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14

(31)優先権主張番号 1409018.7

(32)優先日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100135909

弁理士 野村 和歌子

(72)発明者 アモール, アウグスティン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ハンブリン, ジュリー ニコル

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ヘゼル, イーディス

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ミカロビッチ, デイビット

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 スリスカンタラジャハ, スリビディア

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

審査官 今村 明子

(56)参考文献 國際公開第2012/032065 (WO, A1)

特表2012-525349 (JP, A)

國際公開第2012/055846 (WO, A1)

特表2013-537175 (JP, A)

特表2009-541387 (JP, A)

國際公開第2009/128520 (WO, A1)

PETER NORMAN, EVALUATION OF WO2012032067 AND WO2012055846: TWO SELECTIVE PI3K[DELTA] INHIBITORS, WHICH IS GSK-2269557?, EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 2012年8月 1日, VOL:22, NR:8, PAGE(S):965 - 970, U R L, <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2012.701281>

JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2009年 7月 17日, Vol.284, No.29, pp.19427-1943

6

Mechanisms of Ageing and Development, 2011年, Vol.132, pp.274-286

SCIENCE, 2013年10月 17日, Vol.342(6160), pp.866-871

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61K 9 / 00 - 9 / 72

A 61K 31 / 00 - 31 / 80

A 61K 33 / 00 - 33 / 44

A 61K 47 / 00 - 47 / 69

A 61P 1 / 00 - 43 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)