



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0062179
 (43) 공개일자 2016년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7012681
 (22) 출원일자(국제) 2014년10월15일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년05월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/072073
 (87) 국제공개번호 WO 2015/055690
 국제공개일자 2015년04월23일

(30) 우선권주장
 1318414.8 2013년10월17일 영국(GB)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
**글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
 프먼트 리미티드**
 영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
 980 (우: 티더블유8 9지에스)

(72) 발명자
아무르, 어거스틴
 영국 에스퀴1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건
 넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
햄블린, 줄리 니콜
 영국 에스퀴1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건
 넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **호흡기 질병의 치료를 위한 P I 3 K 억제제**

(57) 요약

본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상
 해의 예방에 이용하기 위한, 포스포이노시티드 3'OH 키나제 패밀리 (이하에서, PI3K)의 활성 또는 기능의 억제제
 인 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 231/56 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

헤슬, 에디트

영국 에스퀴1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬
스 우드 로드 글락소스미스클라인

미차로비크, 데이비드

영국 에스퀴1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬
스 우드 로드 글락소스미스클라인

스리스칸타라자, 스리비디아

영국 에스퀴1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬
스 우드 로드 글락소스미스클라인

(30) 우선권주장

1319824.7 2013년11월11일 영국(GB)

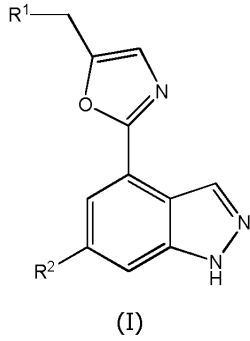
1409014.6 2014년05월21일 영국(GB)

명세서

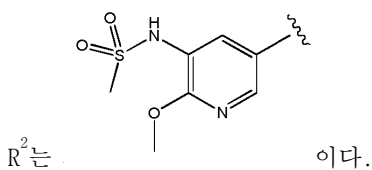
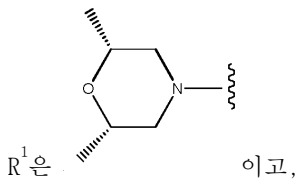
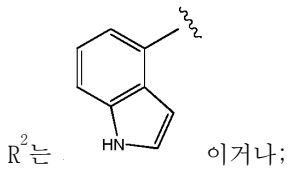
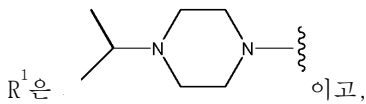
청구범위

청구항 1

PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,



청구항 2

제 1항에 있어서, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-{[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제 1항에 있어서, N-[5-[4-(5-{[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설포나미드인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-{[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-

일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물.

청구항 5

제 1항 또는 제 3항에 있어서, N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설포나미드인 화합물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방이 호흡기 감염의 악화의 치료 또는 예방인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, PI3Kδ 돌연변이가 PI3Kδ 단백질의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시키는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, PI3Kδ 돌연변이가 PI3Kδ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 내부의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시키는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, PI3Kδ 돌연변이가 활성화 돌연변이인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 11

안전하고 효과적인 양의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나 기도 상해를 예방하는 방법.

청구항 12

- a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 반응자가 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의

약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 여기서 반응자가 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 용도.

청구항 15

- a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

발명의 분야

본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 이용하기 위한, 포스포이노시티드 3'OH 키나제 패밀리를 (이하에서, PI3K), 특히 PI3K δ의 활성 또는 기능의 억제제인 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경 기술

클래스 I PI3 키나제 패밀리는 p110 촉매적 서브유닛의 서열 및 구조에 의해 구별되는 4개의 분리된 아이소형 (α, β, γ 및 δ)을 포함한다. PI3K δ의 다수의 상이한 유전적 변이체가 관찰되었다 (Jou *et al.*, International Journal of Immunogenetics, 2006, **33**, 361 to 369; Angulo *et al.*, Science DOI: 10.1126/science. 1243292; Lucas *et al.*, Nature Immunology DOI: 10.1038/ni.2271; Crank *et al.*, J. Clin. Immunol., DOI 10.1007/s 10875-014-0012-9; and Deau *et al.*, J. Clin. Invest., DOI:10.1172/JCI75746). 일부 유전적 변이체는 아미노산 치환으로 이어지지 않는 침묵 뉴클레오티드 교환을 발생시키는 반면, 다른 것들은 촉매적 중심 외부 영역에서 아미노산 치환, 예를 들어 Ras-결합 도메인의 코돈 253에서 아스파라긴에서 세린으로의 치환 및 엑손 11에서 알라닌에서 트레오닌으로의 치환을 발생시킬 수 있다. 다른 돌연변이는 글루탐산에서 리신으로의 치환 (E1021K)을 발생시키는 촉매적 기능에 책임이 있는 도메인의 고도로 보존된 위치에서 관찰되는 돌연변이 (m.3256G>A); C2 도메인에서 아미노산 치환 N334K를 발생시키는 cDNA 위치 1002에서의 C에서 A 돌연변이; 나선형 도메인에서 E525K 치환을 발생시키는 뉴클레오티드 1573에서의 G에서 A 돌연변이; PIK3CD c. 1246T>C, p. C416R의 기능 돌연변이의 획득; 및 엑손 10을 제외시켜 p85 α 조절 서브유닛의 아미노산 잔기 434-475의 결실을 발생시키는 PIK3R1 mRNA 스플라이스 돌연변이를 포함한다.

PI3K δ 돌연변이의 활성화 메커니즘이 분자 수준에서 이해되지 않고 있으나, PI3K는 다른 단백질 표적과의 상호작용 및 또한 단백질 자체 내의 도메인-도메인 상호작용에 의해 활성화된다. 따라서 PI3K δ의 기능을 변화시키는 돌연변이는 촉매적 기능성 도메인의 내부와 외부 둘 모두에서 발생할 수 있다. 그러한 돌연변이는 폴딩된 단백질의 안정성에서의 변화, 발현 수준에서의 변화 및/또는 다른 단백질과의 상호작용에서의 변화로 이어질 수 있다. 따라서, PI3K δ에서의 돌연변이는 야생형 단백질에 비해 증가하거나 감소할 수 있는, 부적절한 PI3K δ 활성화로 이어질 수 있다.

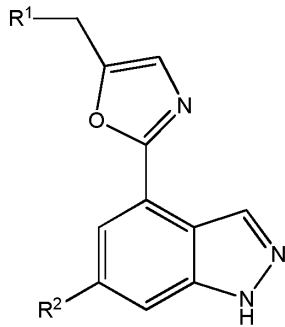
면역결핍에서 PI3K δ 돌연변이의 역할이 보고되었다 (Jou *et al.*, International Journal of Immunogenetics, 2006, **33**, 361 to 369, Angulo *et al.*, Science DOI: 10.1126/science. 1243292, and Lucas *et al.*, Nature Immunology DOI: 10.1038/ni.2271). PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 호흡기 감염의 발생 및/또는 호흡기 감염의 악화, 기도 벽, 크고 작은 기도, 및 폐 실질에 대한 손상에 특히 취약할 수 있다. 따라서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에게 신규한 치료제를 제공할 필요가 여전히 남아 있다.

본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 PI3K δ의 활성 또는 기능의 억제제인 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

발명의 내용

[0007] **발명의 개요**

[0008] 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(I)

[0009]

[0010] 상기 식에서, R¹ 및 R²는 하기 정의된 바와 같다.

[0011] 한 구체예에서, 본 발명은 환자로부터의 샘플을 검정하고, 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고, 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0012] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.

[0013] 추가의 구체예에서, 본 발명은 환자로부터 샘플을 수득하고, PI3Kδ 돌연변이에 대해 시험하고, PI3Kδ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

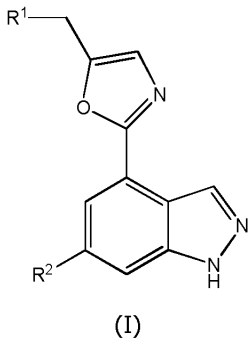
[0014] 도 1a는 Mantel-Cox 시험 (**p<0.005) 및 중간 생존에 의해 분석된, 화합물 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드 (흰색 원) 및 비히클 (검정색 원)로 치료된 스트렙토코쿠스 뉴모니에 (*S. Pneumoniae*)-감염된 마우스에 대해 규정된 사망률-종말점 (n= 60)에 기반한 생존 백분율을 도시한다.

도 1b는 *S. 뉴모니에*-감염 후 (n=6) 다양한 시점에서 비히클 대조군에 비해, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드로 치료된 마우스의 폐에서 현저하게 변경된 (최소 1.5배 변화; p<0.05) 유전자를 묘사하는 Affymetrix GeneChip 히트맵이다. 각각의 밴드는 단일 프로브에 상응하고 세기는 범례에 지시된 바와 같이, 배수 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] **발명의 상세한 설명**

[0016] 한 양태에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

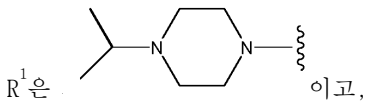


[0017]

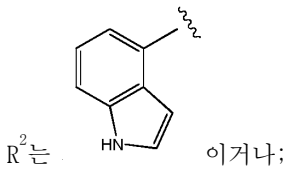
[0018]

상기 식에서,

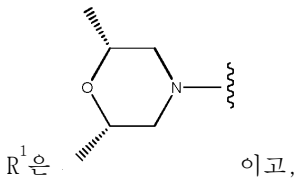
[0019]



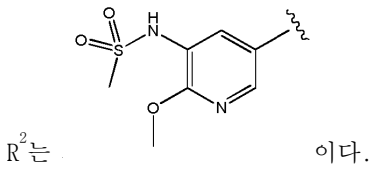
[0020]



[0021]



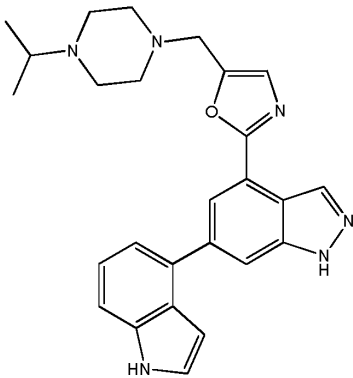
[0022]



[0023]

한 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-{{[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일})-1H-인다졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0024]



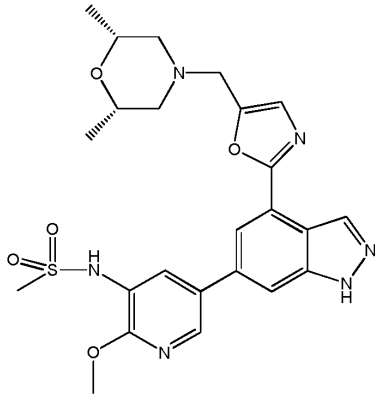
[0025]

또 다른 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-{{[4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일})-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물을 제공한다.

[0026]

또 다른 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의

치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0027]

[0028] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일]-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물을 제공한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은,

[0030] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,

[0031] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,

[0032] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0033] 한 구체예에서, 본 발명은,

[0034] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,

[0035] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,

[0036] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0037] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,

[0038] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,

[0039] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,

[0040] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물을 제공한다.

[0041] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,

[0042] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,

[0043] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,

[0044] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라

지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

- [0045] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0046] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- [0047] b) 환자가 PI3K δ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0048] c) 이들이 PI3K δ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물을 제공한다.
- [0049] 또 다른 양태에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0050] 한 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0051] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0052] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0053] 추가의 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "반응자"는 치료에 반응하여 더욱 이익 (예컨대, 약물에 대한 양성 반응, 부작용에서의 감소 등)을 도출할 것 같다고 확인된 (특정 시험 또는 방법을 이용하여) 누군가를 의미한다. 반응자로서 확인된 모든 사람이 반드시 이익을 도출하는 것은 아니지만, 환자 부류로서, 이들은 더욱 그럴 가능성 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 질병에 걸린 시험되지 않은 총 인구 중에서, 그 인구의 약 80%는 약물로부터 이익을 얻을 수 있지만, "반응자" (즉, 시험되고, 세트 표준에 따라 반응자로서 확인된 개체)의 그룹 중에서는 대략 99%가 이익을 얻을 수 있을 것이다.
- [0055] 추가의 양태에서, 본 발명은,
- [0056] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0057] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0058] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0059] 한 구체예에서, 본 발명은,

- [0060] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0061] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0062] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0063] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0064] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0065] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0066] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0067] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0068] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0069] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0070] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 N-[5-[4-(5-([(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, N-[5-[4-(5-([(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0071] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0072] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0073] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0074] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 N-[5-[4-(5-([(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, N-[5-[4-(5-([(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 용어 "치료를 평가하는"이란 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료가 환자에게 이로운 지를 결정하는 것을 의미한다.
- [0076] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 모든 용매화물 (수화물 포함), 복합체, 다형체, 전구 약물 및 방사성표지된 유도체의 이용이 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0077] 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용되는 염으로 투여될 수 있다. 본원에서 이용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 못한 독성학적 효과를 최소로 나타내는 염을 나타낸다. 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 분자에 더 큰 안정성 또는 용해성을 부여하여 투여형으로의 제형화를 촉진하기 위해 이용될 수 있다. 이들 약학적으로 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서, 또는 정제된 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되지 않은 염을 적합한 염기 또는 산과 별도로 반응시켜 제조될 수 있다. 적합한 염에 대한 리뷰는 [Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66, 1-19]를 참고하라. 한 구체예에서, 본 발명은 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트의 용도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 N-[5-[4-(5-([(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-

옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 유리 염기로서 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드의 용도를 제공한다.

[0078] **화합물 제조**

[0079] 본 발명에 따른 용도를 위한 화합물 및 약학적으로 허용되는 염은 표준 화학을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸, N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드, 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 W02010/125082호, W02012/055846호 및/또는 W02012/032067호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0080] **이용 방법**

[0081] 본 발명의 치료 방법은 안전하고 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함한다.

[0082] 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 호흡기 감염의 치료 또는 예방을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 기도 손상의 치료를 제공한다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 기도 상해의 예방을 제공한다.

[0083] PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자는 당분야 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들어 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 수반한 방법에 의해 동정될 수 있다.

[0084] 한 구체예에서, 본 발명은 호흡기 감염의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 호흡기 감염의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0085] 장애에 관해 본원에서 이용되는 "치료하다"란 (1) 장애 또는 장애의 하나 이상의 생물학적 소견을 완화시킴, (2) (a) 장애를 야기하거나 이에 관여하는 생물학적 연쇄반응의 하나 이상의 지점 또는 (b) 장애의 하나 이상의 생물학적 소견을 방해함, (3) 장애에 연관된 하나 이상의 증상 또는 효과를 완화시킴, 또는 (4) 장애 또는 장애의 하나 이상의 생물학적 소견의 진행을 늦춤을 의미한다.

[0086] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 다른 약학적 활성 작용제에 관해 본원에서 이용되는 "안전하고 효과적인 양"은 충분한 의학적 판단의 범위 내에서 환자의 상태를 치료하기 충분하지만 심각한 부작용을 배제할 정도로 충분히 낮은(합리적인 유익/유해비를 갖는) 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 안전하고 효과적인 양은 선택된 특정 화합물(예로 화합물의 역가, 유효성 및 반감기를 고려함); 선택된 투여 경로; 치료받는 장애; 치료받는 장애의 중증도; 치료받는 환자의 연령, 체격, 체중 및 신체 상태; 치료받는 환자의 의학적 이력; 치료 기간; 동시 치료의 성질; 원하는 치료 효과 등의 요인에 따라 변할 것이지만, 그럼에도 불구하고 당분야 숙련자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0087] 본원에서 이용되는 "환자"는 인간(성인 및 어린이 포함) 또는 다른 동물을 나타낸다. 한 구체예에서, "환자"는 인간을 나타낸다.

[0088] PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자는 호흡기 감염의 발생 및/또는 호흡기 감염의 악화에 특히 민감할 수 있다. 그러한 호흡기 감염은, 예를 들어, S. 뉴모니아, H. 인플루엔자(*H. Influenzae*), 및/또는 M. 카타르할리스(*M. Catarrhalis*)에 의한 감염을 포함하는 박테리아 감염; 예를 들어, 인플루엔자, 리노바이러스, 호흡기 융합 바이러스 (RSV), 인간 파라인플루엔자 바이러스 (HPIV), 아데노바이러스 및/또는 코로나바이러스에 의한 감염을 포함하는 바이러스 감염; 및 아스페르길루스증 및/또는 리슈마니아증을 포함하는 다른 비-바이러스 호흡기 감염의 결과일 수 있다. 한 구체예에서, 호흡기 감염은 박테리아 감염이다. 또 다른 구체예에서, PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자는 S. 뉴모니아, H. 인플루엔자, 및/또는 M. 카타르할리스에 의한 박테리아 감염의 결과로서 호흡기 감염의 발생 및/또는 호흡기 감염의 악화에 특히 민감할 수 있다.

[0089] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 박테리아 호흡기 감염은 비염(rhinitis), 골염(sinusitis), 후두염(laryngitis), 기관지염(bronchitis), 모세기관지염(bronchiolitis), 편도염(tonsillitis), 폐렴(pneumonia) 및/또는 결핵(tuberculosis)을 포함한다.

- [0090] 한 양태에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이 및 기초 질병을 지닌 환자의 치료에 관한 것이다. 그러한 환자는 만성폐쇄폐병 (COPD), 천식, 기관지확장증(bronchiectasis), 낭성섬유증(cystic fibrosis) 또는 특발성섬유증 (idiopathic fibrosis)(IPF), 또는 손상된 면역 시스템과 같은 기초 질병을 지닐 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이 및 기초 질병을 지닌 환자의 박테리아 호흡기 감염의 치료에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이 및 COPD를 지닌 환자의 치료에 관한 것이다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이 및 COPD를 지닌 환자의 박테리아 호흡기 감염의 치료에 관한 것이다.
- [0091] PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 호흡기 감염의 악화에 특히 민감할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "호흡기 감염의 악화"는 박테리아 감염, 바이러스 감염 및/또는 다른 비-바이러스 호흡기 감염을 포함하는 지속적인 기초 호흡기 감염의 악화를 특징으로 하는 호흡기 감염을 의미한다. 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 악화의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0092] PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 기도 손상 및/또는 기도 상해의 발생에 특히 민감할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "기도 손상"은 환자가 치료를 개시한 시점에 존재하는 기도 벽, 크고 작은 기도, 및 폐 실질에 대한 손상을 의미한다. 염증, 흉터 및/또는 리모델링과 같은 기도 손상은, 예를 들어, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 반복된 호흡기 감염에 의해 초래될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "기도 상해"는 치료가 발생하지 않은 경우 환자에서 발생할 수 있는 기도 벽, 크고 작은 기도, 및/또는 폐 실질에 대한 손상, 또는 추가의 손상을 의미한다.
- [0093] 한 구체예에서, 호흡기 감염은 동폐 감염이다.
- [0094] 본원에 기재된 대로, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방을 제공한다. 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 야생형 PI3K δ 에 비해 하나 이상의 뉴클레오티드 교환을 지닐 수 있다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 야생형 PI3K δ 에 비해 1 내지 3개의 뉴클레오티드 교환을 지닐 수 있다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 야생형 PI3K δ 에 비해 1 또는 2개의 뉴클레오티드 교환을 지닐 수 있다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 야생형 PI3K δ 에 비해 1개의 뉴클레오티드 교환을 지닐 수 있다.
- [0095] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자는 이형접합성이다. PI3K δ 돌연변이와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "이형접합성"은 돌연변이가 한 쌍의 대립유전자 중 단 하나에서만 발생하는 것을 의미한다.
- [0096] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 생식계열 돌연변이이다.
- [0097] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 비-동의(non-synonymous) 돌연변이이다. 본원에서 사용되는 "비-동의 돌연변이"는 야생형 PI3K δ 단백질에 비해 PI3K δ 단백질의 아미노산 서열에서의 변화를 발생시키는 뉴클레오티드 돌연변이를 의미한다.
- [0098] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 미스센스 돌연변이이다. 본원에서 사용되는 "미스센스 돌연변이"는 단일 뉴클레오티드의 점 돌연변이가 야생형 PI3K δ 단백질에 비해 PI3K δ 단백질의 서열의 상이한 아미노산을 코딩하는 코돈을 발생시키는 비-동의 돌연변이의 유형이다.
- [0099] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 아미노산 서열에서 1 내지 3개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 아미노산 서열에서 1 또는 2개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 아미노산 서열에서 1 개의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0100] 클래스 1A PI3K 분자는 p110 촉매 서브유닛 및 조절 서브유닛을 포함한다. 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 P110 δ 촉매 서브유닛의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 조절 서브유닛의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 P85 α 조절 서브유닛의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0101] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 내부의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 내부의 아미노산 서열에서 1 내지 3개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌

연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 내부의 아미노산 서열에서 1 또는 2개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 내부의 아미노산 서열에서 1개의 아미노산의 치환을 발생시킨다.

- [0102] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 외부의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 외부의 아미노산 서열에서 1 내지 3개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 외부의 아미노산 서열에서 1 또는 2개의 아미노산의 치환을 발생시킨다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 촉매적 기능성 도메인 외부의 아미노산 서열에서 1개의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0103] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 C2 도메인의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0104] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 나선형 도메인의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0105] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K δ 단백질의 키나제 도메인의 C-엽의 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산의 치환을 발생시킨다.
- [0106] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 리신으로의 글루탐산의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 코돈 1021에서 리신으로의 글루탐산의 치환을 발생시킨다 (E1021K).
- [0107] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 mRNA에서 단일 염기쌍 미스센스 돌연변이 m.3256G>A를 발생시킨다 (여기서 뉴클레오티드 번호는 GenBank의 서열 데이터에 기반한다: NM_005026).
- [0108] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 c.3061G>A이다.
- [0109] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 리신으로의 아스파라긴의 치환을 발생시킨다. 또 다른 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 코돈 334에서 리신으로의 아스파라긴의 치환을 발생시킨다 (N334K).
- [0110] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 cDNA 위치 1002에서 C에서 A로의 돌연변이를 발생시킨다 (여기서 뉴클레오티드 번호는 GenBank의 서열 데이터에 기반한다: NM_005026).
- [0111] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 코돈 525에서 리신으로의 글루탐산의 치환을 발생시킨다 (E525K).
- [0112] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 뉴클레오티드 1573에서 G에서 A로의 돌연변이를 발생시킨다 (여기서 뉴클레오티드 번호는 GenBank의 서열 데이터에 기반한다: NM_005026).
- [0113] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 PI3K 촉매 서브유닛 c. 1246T>C, p. C416R의 돌연변이를 발생시킨다.
- [0114] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 엑손 10을 제외시켜 P85 α 조절 서브유닛의 아미노산 잔기 434-475의 결실을 초래하는 PI3K3R1 mRNA 스플라이스 돌연변이를 발생시킨다.
- [0115] PI3K δ 에서의 돌연변이는 부적절한 PI3K δ 활성으로 이어질 수 있다. 특히, PI3K δ 돌연변이는 야생형 PI3K δ 단백질에 비해 PI3K δ 활성을 증가시키거나 (활성화 돌연변이) 또는 야생형 PI3K δ 단백질에 비해 PI3K δ 활성을 감소시킬 수 있다 (탈활성화 돌연변이). 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 활성화 돌연변이이다. 추가의 구체예에서, PI3K δ 돌연변이는 탈활성화 돌연변이이다.
- [0116] 화합물 또는 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 임의의 적합한 투여 경로, 특히 흡입 투여에 의해 투여될 수 있다.
- [0117] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 여러 용량이 주어진 시기 동안 다양한 시간 간격에 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 용량은 1일 2회(BID) 투여된다.
- [0118] 용량은 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 원하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한 투여될 수 있다. 이러한 요법이 투여되는 기간을 포함하는 적합한 투여 요법은 당분야 숙련자의 지식 및 전문성 내에 있는 치료받는 장애의 중증도, 치료받는 환자의 연령 및 신체 상태, 치료받는 환자의 의학적 이력, 동시 치료의 성질, 원하는 치료 효과 등의 요인에 근거할 수 있다. 이러한 당분야 숙련자는 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응에 따라 또는 개별 환자의 필요가 변하므로 경시적으로 적합한 투여 요법에 조정이 필요할 수 있음을 추가로 이해할

것이다.

- [0119] 경구 투여를 위한 전형적인 1일 투여량은 약 0.1mg 내지 약 20mg, 예를 들어 약 0.1mg 내지 약 10mg, 예컨대 약 0.4mg 내지 약 7mg 범위일 수 있다. 예를 들어, 환자별로 약 0.1mg 내지 약 5mg, 예를 들어 약 0.2mg 내지 약 3.5mg, 예컨대 약 0.25mg 내지 약 3mg의 용량이 BID로 투여될 수 있다.
- [0120] 한 양태에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0121] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0122] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나 기도 상해를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0123] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0124] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- [0125] b) 환자가 PI3K δ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0126] c) 이들이 PI3K δ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0127] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0128] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0129] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0130] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0131] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0132] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료 받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0133] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0134] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0135] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나, 기도 상해를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0136] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0137] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,

- [0138] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0139] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우, 치료적 유효량의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0140] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0141] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0142] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0143] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0144] b) PI3Kδ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0145] c) PI3Kδ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0146] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물을 제공한다.
- [0147] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트인 화합물의 용도를 제공한다.
- [0148] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나, 기도 상해를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0149] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0150] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- [0151] b) 환자가 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0152] c) 이들이 PI3Kδ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 제공한다.
- [0153] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0154] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3Kδ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.

라지닐]메틸}-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트의 용도를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.

- [0155] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0156] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0157] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0158] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 헤미 석시네이트로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸헤미 석시네이트를 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0159] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0160] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0161] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나, 기도 상해를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0162] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0163] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- [0164] b) 환자가 PI3K δ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0165] c) 이들이 PI3K δ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0166] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0167] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0168] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0169] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0170] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0171] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는, N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용한

치료를 평가하는 방법을 제공한다.

- [0172] 추가의 양태에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물을 제공한다.
- [0173] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드인 화합물의 용도를 제공한다.
- [0174] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나, 기도 상해를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0175] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0176] a) 환자로부터의 샘플을 검정하고,
- [0177] b) 환자가 PI3K δ 돌연변이를 지니는 지를 결정하고,
- [0178] c) 이들이 PI3K δ 돌연변이를 지니는 경우 치료적 유효량의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 제공한다.
- [0179] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0180] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 반응자로서 분류된 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드의 용도를 제공하며, 여기서 반응자는 PI3K δ 돌연변이의 존재를 특징으로 한다.
- [0181] 추가의 구체예에서, 본 발명은,
- [0182] a) 환자로부터 샘플을 수득하고,
- [0183] b) PI3K δ 돌연변이에 대해 시험하고,
- [0184] c) PI3K δ 돌연변이가 존재하는 경우, 환자가 N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드로 치료받아야 하는 지를 결정하는 것을 포함하는,
N-[5-[4-(5-((2R,6S)-2,6-디메틸-4-모르폴리닐)메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸-6-일]-2-(메틸옥시)-3-피리디닐]메탄설폰아미드를 이용한 치료를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0185] **조성물**
- [0186] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 필수적인 것은 아니지만, 환자에 투여하기 전에 일반적으로 약학적 조성물로 제형화될 것이다. 따라서, 또 다른 양태에서 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0187] 본 발명에 따라 이용하기 위한 약학적 조성물은 안전하고 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 추출된 뒤 환자에게, 예컨대 분말 또는 시럽으로 제공될 수 있는 벌크 형태로 제조되고 또

장될 수 있다. 대안적으로, 본 발명에 따라 이용하기 위한 약학적 조성물은 각각의 물리적 개별 단위가 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 단위 투여형으로 제조되고 포장될 수 있다. 단위 투여형으로 제조되는 경우, 본 발명에 따라 이용하기 위한 약학적 조성물은 전형적으로, 예를 들어, 0.5mg 내지 1g, 또는 1mg 내지 700mg, 또는 5mg 내지 100mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다.

- [0188] 본 발명에 따라 이용하기 위한 약학적 조성물은 전형적으로 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한다.
- [0189] 본원에서 이용되는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 약학적 조성물에 형태 또는 점도를 제공하는데 관여되는 약학적으로 허용되는 재료, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 부형제는 환자에게 투여될 때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효성을 실질적으로 감소시킬 상호작용 및 약학적으로 허용가능하지 않은 약학적 조성물을 생성할 상호작용이 배제되도록 혼합 시 약학적 조성물의 다른 성분들과 상용성이어야 한다. 또한, 각각의 부형제는 당연히 약학적으로-허용되는, 예컨대 충분히 고순도의 것이어야 한다.
- [0190] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 요망되는 투여 경로에 의해 환자에 투여하기에 적합한 투여형으로 제형화될 것이다. 예를 들어, 투여형은 (1) 경구 투여에 적합한 것들, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 알약, 트로케, 분말, 시럽, 엘릭서, 현탁액, 용액, 에멀전, 사세, 및 카체트; (2) 비경구 투여에 적합한 것들, 예컨대 멸균 용액, 현탁액, 및 재구성용 분말; (3) 경피 투여에 적합한 것들, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합한 것들, 예컨대 좌제; (5) 흡입에 적합한 것들, 예컨대 에어로졸, 용액, 및 건조 분말; 및 (6) 국소 투여에 적합한 것들, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 포움, 및 겔을 포함한다.
- [0191] 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 선택된 특정 투여형에 따라 변할 것이다. 또한, 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 조성물에서 작용할 수 있는 특정 기능에 대해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정한 약학적으로 허용되는 부형제는 균일한 투여형의 제조를 촉진하는 이들의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정한 약학적으로 허용되는 부형제는 안정한 투여형의 제조를 촉진하는 이들의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정한 약학적으로 허용되는 부형제는 환자에게 투여되면 하나의 기관 또는 신체의 일부에서 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 화학식 (I)의 화합물 또는 화합물들 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염의 운반 또는 수송을 촉진하는 이들의 능력에 대해 선택될 수 있다. 특정한 약학적으로 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증가시키는 이들의 능력에 대해 선택될 수 있다.
- [0192] 적합한 약학적으로 허용되는 부형제에는 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 수화제, 용매, 공용매, 현탁화제, 에멀전화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 소포제, 습윤제, 킬레이트제, 가소제, 점도 증가제, 향산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제 유형의 부형제가 포함된다. 당분야 숙련자는 특정한 약학적으로 허용되는 부형제가 둘 이상의 기능을 수행할 수 있고 얼마나 많은 부형제가 제형물에 존재하며 다른 어떤 부형제가 제형물에 존재하는지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0193] 당분야 숙련자는 본 발명에 이용하기 적절한 양으로 적합한 약학적으로-허용되는 부형제를 선택할 수 있도록 하는 당분야의 지식과 숙련기술을 보유한다. 또한, 당분야 숙련자는 약학적으로 허용되는 부형제를 설명하고 적합한 약학적으로 허용되는 부형제의 선택에 유용할 수 있는 여러 자원을 이용할 수 있다. 예에는 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press)가 포함된다.
- [0194] 본 발명에 따라 이용하기 위한 약학적 조성물은 당분야 숙련자에게 공지된 기법 및 방법을 이용하여 제조된다. 당분야에서 일반적으로 이용되는 일부 방법은 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)에 기재되어 있다.
- [0195] 따라서, 또 다른 양태에서 본 발명은 성분들을 혼합시키는 것을 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함시킴에 따라 사용하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 상온 및 상압에서의 혼합에 의해 제조될 수 있다.
- [0196] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여를 위해 제형화될 것이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 흡입 투여를 위해 제형화될 것이다. 추가의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비내 투여를 위해 제형화될 것이다.

[0197] 한 양태에서, 본 발명은 안전하고 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여형, 예컨대 정제 또는 캡슐의 용도에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제에는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분(예로 옥수수 전분, 감자 전분 및 전-젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그 유도체(예로 미소결정성 셀룰로스), 칼슘 설페이트 및 이염기성 칼슘 포스페이트가 포함된다. 경구 고체 투여형은 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제에는 전분(예로 옥수수 전분, 감자 전분 및 전-젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 트래거캔스, 구아 고무, 포비돈 그리고 셀룰로스 및 그 유도체(예로 미소결정성 셀룰로스)가 포함된다. 경구 고체 투여형은 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제에는 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스가 포함된다. 경구 고체 투여형은 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제에는 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 활석이 포함된다.

[0198] 적절한 경우, 경구 투여를 위한 투여 단위 제형물은 미세캡슐화될 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어 중합체, 왁스 등에 미립자 재료를 코팅하거나 임베딩함으로써 방출을 연장시키거나 지속시키도록 제조될 수 있다.

[0199] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 또는 폴리하이드록시에틸아스파르타미드페놀이 포함될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약물, 예컨대 폴리락탄산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르소에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로젤의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체의 조절 방출 달성에 유용한 생물분해성 중합체 부류에 커플링될 수 있다.

[0200] 또 다른 양태에서, 본 발명은 액체 경구 투여형의 용도에 관한 것이다. 경구 액체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭서는 주어진 양이 소정량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하도록 투여 단위형으로 제조될 수 있다. 시럽은 적합한 향미화 수용액 중에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 용해시켜 제조될 수 있는 반면, 엘릭서는 무독성 알코올계 비히클의 이용을 통해 제조된다. 현탁액은 무독성 비히클 중에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 분산시켜 제형화될 수 있다. 가용 화제 및 에멀전화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.

[0201] 또 다른 양태에서, 본 발명은 흡입에 의해, 예를 들어 건조 분말, 에어로졸, 현탁액 또는 용액 조성물로서 환자에게 투여하기 위해 채택되는 투여형의 용도에 관한 것이다.

[0202] 흡입에 의해 폐로 전달하기 위한 건조 분말 조성물은 통상 미분 분말로서의 하나 이상의 약학적으로-허용되는 부형제와 함께 미분 분말로서의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 건조 분말에 이용하기 특히 적합한 약학적으로-허용되는 부형제는 당분야 숙련자에게 공지되어 있으며, 락토스, 전분, 만니톨, 및 단당류, 이당류, 및 다당류가 포함된다. 미분 분말은, 예를 들어 마이크론화 및 분쇄에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 크기가 감소된(예로 마이크론화된) 화합물은 약 1 내지 약 10마이크론의 D₅₀값(예를 들어 레이저 회절을 이용하여 측정됨)으로 정의될 수 있다.

[0203] 건조 분말은 건조 분말 형태의 여러(미계량 용량의) 약제를 저장하기 적합한 저장소를 갖는 저장소 건조 분말 흡입기(RDPI)를 통해 환자에게 투여될 수 있다. RDPI에는 저장소로부터 통상 전달 위치로 각각의 약제 용량을 계량하기 위한 수단이 포함된다. 예를 들어, 계량 수단은 계량 컵을 포함할 수 있고, 이는 컵이 저장소에서 약제로 충전될 수 있는 제1 위치로부터 계량된 약제 용량이 흡입을 위해 환자에게 이용 가능해지는 제2 위치로 이동 가능하다.

[0204] 대안적으로, 건조 분말은 다용량 건조 분말 흡입기(MDPI)에 이용하기 위한 캡슐(예로, 젤라틴 또는 플라스틱), 카트리지 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다. MDPI는 여러 정의된 용량(또는 이들의 일부)의 약제를 함유하는(또는 다르게는 수반하는) 다용량 팩 내에 약제가 포함되는 흡입기이다. 건조 분말이 블리스터 팩으로 제공되는 경우, 이는 건조 분말 형태의 약제 함유를 위한 여러 블리스터를 포함한다. 블리스터는 통상 이들로부터

의 약제 방출 용이성을 위해 규칙적 방식으로 배열된다. 예를 들어, 블리스터는 디스크 형태 블리스터 팩 상에 일반적으로 원형 방식으로 배열될 수 있고, 또는 블리스터는, 예를 들어 스트립 또는 테이프를 포함하는 형태로 연장될 수 있다. 각각의 캡슐, 카트리지는, 또는 블리스터는, 예를 들어 20 μ g-10mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다.

- [0205] 에어로졸은 액화 추진제 중에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 현탁하거나 용해시켜서 형성될 수 있다. 적합한 추진제에는 할로카본, 탄화수소 및 다른 액화 기체가 포함된다. 대표적인 추진제에는 트리클로로플루오로메탄(추진제 11), 디클로로플루오로메탄(추진제 12), 디클로로테트라플루오로에탄(추진제 114), 테트라플루오로에탄(HFA-134a), 1,1-디플루오로에탄(HFA-152a), 디플루오로메탄(HFA-32), 펜타플루오로에탄(HFA-12), 헵타플루오로프로판(HFA-227a), 퍼플루오로프로판, 퍼플루오로부탄, 퍼플루오로펜탄, 부탄, 이소부탄, 및 펜탄이 포함된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 에어로졸은 통상 계량 용량 흡입기(MDI)를 통해 환자에게 투여될 것이다. 이러한 장치는 당분야 숙련자에게 공지되어 있다.
- [0206] 에어로졸은 통상 제형물의 물리적 안정성을 개선하거나, 밸브 성능을 개선하거나, 용해도를 개선하거나, 또는 맛을 개선하기 위해 MDI, 예컨대 계면활성제, 윤활제, 공용매 및 다른 부형제와 함께 이용되는 추가적인 약학적으로-허용되는 부형제를 함유할 수 있다.
- [0207] 따라서 본 발명의 추가 양태로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 추진제로서 플루오로카본 또는 수소 함유 클로로플루오로카본을, 선택적으로 계면활성제 및/또는 공용매와의 조합으로 포함하는 약학적 에어로졸 제형물의 용도가 제공된다.
- [0208] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 약학적 에어로졸 제형물의 용도가 제공되며, 여기서 추진제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0209] 본 발명의 제형물은 적합한 완충제의 첨가에 의해 완충될 수 있다.
- [0210] 예를 들어 젤라틴의, 흡입기 또는 취입기에 이용하기 위한 캡슐 및 카트리지는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분의 흡입을 위한 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다. 각각의 캡슐 또는 카트리지는 일반적으로 20 μ g 내지 10mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부형제, 예컨대 락토스 없이 제공될 수 있다.
- [0211] 본 발명에 따른 국소 조성물 중 화학식 (I)의 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 비는 제조될 제형물의 정확한 유형에 의존하지만, 일반적으로 0.001 내지 10중량% 범위 내일 것이다. 일반적으로 대부분의 유형의 제조물에 있어서, 이용되는 비는 0.005 내지 1%, 예를 들어 0.01 내지 0.5% 범위 내일 것이다. 그러나 흡입 또는 취입을 위한 분말에서, 이용되는 비는 보통 0.1 내지 5% 범위 내일 것이다.
- [0212] 에어로졸 제형물은 바람직하게는 에어로졸의 각각의 계량 용량 또는 "퍼프"가 20 μ g 내지 10mg, 바람직하게는 20 μ g 내지 2000 μ g, 보다 바람직하게는 약 20 μ g 내지 500 μ g의 화학식 (I)의 화합물을 함유하도록 배열된다. 투여는 1일 1회 또는 1일 수회, 예를 들어 2, 3, 4 또는 8회, 예를 들어 각 시점에 1, 2 또는 3개 용량을 제공할 수 있다. 에어로졸을 이용한 전체적인 1일 용량은 100 μ g 내지 10mg, 바람직하게는 200 μ g 내지 2000 μ g 범위 내일 것이다. 흡입기 또는 취입기에서 캡슐 및 카트리지에 의해 전달되는 전체적인 1일 용량 및 계량 용량은 일반적으로 에어로졸 제형물로 전달되는 것의 2배일 것이다.
- [0213] 현탁액 에어로졸 제형물의 경우, 미립자(예로 마이크로화) 약물의 입자 크기는, 예컨대 에어로졸 제형물의 투여 시 폐 내로 실질적으로 모든 약물의 흡입을 허용해야 하며, 따라서 100마이크론 미만, 바람직하게는 20마이크론 미만, 특히 1 내지 10마이크론, 예컨대 1 내지 5마이크론, 보다 바람직하게는 2 내지 3마이크론 범위일 것이다.
- [0214] 본 발명에 따라 사용하기 위한 제형물은, 예를 들어 초음파분쇄 또는 고전단 혼합기의 보조로 적절한 용기 내의 선택된 추진제 중에 약제 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 분산 또는 용해에 의해 제조될 수 있다. 이 절차는 바람직하게는 조절되는 습도 조건 하에 수행된다.
- [0215] 본 발명에 따른 에어로졸 제형물의 화학적 및 물리적 안정성 및 약학적 허용가능성은 당분야 숙련자에게 널리 공지된 기법에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 예를 들어 성분의 화학적 안정성은, 예를 들어 생성물의 연장된 저장 후 HPLC 분석에 의해 결정될 수 있다. 물리적 안정성 데이터는 다른 통상적 분석 기법, 예컨대 누출 평가, 밸브 전달 분석(구동별 평균 샷 중량), 용량 재현성 분석(구동별 활성 성분) 및 스프레이 분포 분석으로부터 획득될 수 있다.

- [0216] 본 발명에 따라 사용하기 위한 현탁 에어로졸 제형물의 안정성은 통상적 기법에 의해, 예를 들어 백 라이트 산란 기구를 이용한 침전 크기 분포의 측정에 의해 또는 연쇄반응 충격에 의한 입자 크기 분포의 측정에 의해 또는 "트윈 임핀저(impinger)" 분석 절차에 의해 측정될 수 있다. 본원에서 이용되는 "트윈 임핀저" 분석에 대한 언급은 영국 약전 1988, A204-207페이지, 별첨 XVII C에 정의된 바와 같은 "장치 A를 이용한 가압 흡입에서 방출 용량의 침적 결정"을 의미한다. 이러한 기법은 에어로졸 제형물의 "호흡가능한 분획"이 계산될 수 있도록 한다. "호흡가능한 분획"을 계산하는데 이용되는 하나의 방법은 상술된 트윈 임핀저 방법을 이용하여 구동별로 전달되는 활성 성분의 총량의 백분율로서 표현되는, 구동별 하부 임핀저 챔버에 수집되는 활성 성분의 양인 "미세 입자 분획"에 대한 참조에 의한다.
- [0217] 용어 "계량 용량 흡입기" 또는 MDI는 캔, 캔을 덮는 고정 캡 및 캡에 배치된 제형물 계량 밸브를 포함하는 단위를 의미한다. MDI 시스템에는 적합한 채널링 장치가 포함된다. 적합한 채널링 장치는, 예를 들어 약제가 충전된 캐니스터로부터 계량 밸브를 통해 환자의 코 또는 입으로 전달될 수 있는 밸브 구동기 및 실린더형 또는 콘형 통로, 예컨대 마우스피스 구동기를 포함한다.
- [0218] MDI 캐니스터는 일반적으로 이용되는 추진제의 증기압을 견딜 수 있는 컨테이너, 예컨대 플라스틱 또는 플라스틱 코팅 유리 병 또는 바람직하게는 금속 캔, 예를 들어 선택적으로 양극 처리, 라커 코팅 및/또는 플라스틱 코팅될 수 있는 알루미늄 또는 이들의 합금을 포함하며(예를 들어 참고문헌 W096/32099호에 의해 본원에 도입되며, 여기서 내부 표면의 일부 또는 전부는 선택적으로 하나 이상의 비플루오로카본 중합체와 조합된 하나 이상의 플루오로카본 중합체로 코팅됨), 이 컨테이너는 계량 밸브로 단된다. 캡은 초음파 용접, 나선 피팅 또는 크리핑(crimping)을 통해 캔 상에 고정될 수 있다. 본원에서 교시되는 MDI는 당분야의 방법에 의해 제조될 수 있다(예로, Byron, 상기 및 W096/32099 참고). 바람직하게는 캐니스터는 캡 어셈블리로 피팅되고, 여기서 약물 계량 밸브가 캡에 배치되며, 상기 캡은 제 위치에서 크리핑된다.
- [0219] 본 발명의 한 구체예에서 캔의 금속 내부 표면은 보다 바람직하게는 비플루오로중합체와 배합된 플루오로중합체로 코팅된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 캔의 금속 내부 표면은 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 및 폴리에테르설폰(PES)의 중합체 배합물로 코팅된다. 본 발명의 추가 구체예에서, 캔의 금속 내부 표면의 전체는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 및 폴리에테르설폰(PES)의 중합체 배합물로 코팅된다.
- [0220] 계량 밸브는 구동별로 계량된 양의 제형물을 전달하도록 설계되며, 밸브를 통한 추진제의 누출을 방지하기 위한 개스킷을 포함한다. 개스킷은 임의의 적합한 탄성중합체 재료, 예컨대 저밀도 폴리에틸렌, 클로로부틸, 브로모부틸, EPDM, 흑색 및 백색 부타디엔-아크릴로니트릴 고무, 부틸 고무 및 네오프렌을 포함할 수 있다. 적합한 밸브는 에어로졸 산업에 널리 공지된 제조업체, 예를 들어 Valois, France(예로 DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK(예로 BK300, BK357) 및 3M-Neotechnic Ltd, UK(예로 Spraymiser™)로부터 시판된다.
- [0221] 다양한 구체예에서, MDI는 또한, 예컨대 미국 특허 번호 6,119,853; 6,179,118; 6,315,112; 6,352,152; 6,390,291; 및 6,679,374에 기재된 것들을 포함하는, MDI의 저장 및 함유를 위한 오버랩 패키지를 비제한적으로 포함하는 다른 구조뿐만 아니라, 예컨대 미국 특허 번호 6,360,739 및 6,431,168에 기재된 것들을 비제한적으로 포함하는 용량 계수기 단위와 함께 이용될 수 있다.
- [0222] 약학적 에어로졸 제조의 당분야 숙련자에게 널리 공지된 통상적인 벌크 제조 방법 및 장치가 충전 캐니스터의 상업적 제조를 위한 대규모 배치의 제조를 위해 채용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁 에어로졸 제형물의 제조를 위한 하나의 벌크 제조 방법에서, 계량 밸브는 알루미늄 캔 상에 크리핑되어 빈 캐니스터를 형성한다. 미립자 약제가 충전 용기에 첨가되고, 선택적 부형제와 함께 액화 추진제가 충전 용기를 통해 제조 용기 내로 가압 충전된다. 약물 현탁액이 충전기로의 재순환 전에 혼합된 뒤, 약물 현탁액의 분취물이 계량 밸브를 통해 캐니스터 내로 충전된다. 용액 에어로졸 제형물의 제조를 위한 벌크 제조 방법의 하나의 예에서, 계량 밸브는 알루미늄 캔 상에 크리핑되어 빈 캐니스터를 형성한다. 선택적 부형제 및 용해된 약제와 함께 액화 추진제가 충전 용기를 통해 제조 용기 내로 가압 충전된다.
- [0223] 대안적 절차에서, 액화 제형물의 분취물은 제형물이 기화하지 않도록 충분히 저온인 조건 하에 개방 캐니스터로 첨가된 후 계량 밸브가 캐니스터 상에 크리핑된다.
- [0224] 통상, 약학적 용도를 위해 제조되는 배치에서, 각각의 충전된 캐니스터가 확인 측정되며, 배치 번호가 코드화되고, 출시 평가 전에 저장용 트레이 내로 포장된다.
- [0225] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 현탁액 및 용액은 또한 분무기를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 분무화를 위해 이용되는 용매 또는 현탁제는 임의의 약학적으로-허용되는 액체, 예컨대

물, 수성 염수, 알코올 또는 글리콜, 예로 에탄올, 이소프로필알코올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등이나 이들의 혼합물일 수 있다. 염수 용액은 투여 후 약리학적 활성을 거의 또는 전혀 보이지 않는 염을 이용한다. 유기염, 예컨대 알칼리 금속 또는 암모늄 할로젠 염, 예로 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드 또는 유기 염, 예컨대 칼륨, 나트륨 및 암모늄 염 또는 유기 산, 예로 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 타르타르산 등이 모두 상기 목적을 위해 이용될 수 있다.

[0226] 다른 약학적으로-허용되는 부형제가 현탁액 또는 용액에 첨가될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 무기산, 예로 염산, 질산, 황산 및/또는 인산; 유기 산, 예로 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 및 타르타르산 등; 착화제, 예컨대 EDTA 또는 시트르산 및 이들의 염; 또는 항산화제, 예컨대 비타민 E 또는 아스코르브산의 첨가에 의해 안정화될 수 있다. 이들은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정화하기 위해 단독으로 또는 함께 이용될 수 있다. 보존제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드 또는 벤조산 및 이들의 염이 첨가될 수 있다. 계면활성제는 특히 현탁액의 물리적 안정성을 개선하기 위해 첨가될 수 있다. 이들에는 레시틴, 이나트륨 디옥틸설포석시네이트, 올레산 및 소르비탄 에스테르가 포함된다.

[0227] 추가의 양태에서, 본 발명은 비내 투여를 위해 채택되는 투여형의 용도에 관한 것이다.

[0228] 코에 투여하기 위한 제형물은 가압 에어로졸 제형물 및 가압 펌프에 의해 코에 투여되는 수성 제형물을 포함할 수 있다. 비강에 국소 투여하기 적합한 가압되지 않은 제형물이 특히 흥미롭다. 적합한 제형물은 이 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코에 투여하기 위한 수성 제형물에는 완충제, 긴장성 개질제 등과 같은 통상적인 부형제가 제공될 수 있다. 수성 제형물은 또한 분무화에 의해 코에 투여될 수 있다.

[0229] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 유체 디스펜서, 예를 들어 유체 디스펜서의 펌프 메커니즘에 사용자가 가한 힘의 적용시 유체 제형물의 계량 용량이 분배되는 분배 노즐 또는 분배 오리피스스를 갖는 유체 디스펜서로부터의 전달을 위한 유체 제형물로서 제형화될 수 있다. 그러한 유체 디스펜서에는 일반적으로 유체 제형물의 다수의 계량 용량의 저장소가 제공되고, 상기 용량은 연속적인 펌프 작동시 분배될 수 있다. 분배 노즐 또는 오리피스는 비강으로의 유체 제형물의 스프레이 분배를 위해 사용자의 콧구멍에 삽입되도록 구성될 수 있다. 상기 언급된 유형의 유체 디스펜서는 전문가 본원에 참조로서 포함되는 W005/044354호에 기재되고 예시된다. 디스펜서는 유체 제형물을 함유하는 컨테이너 상에 탑재된 압축 펌프를 지니는 유체 배출 장치를 수용하는 하우징을 지닌다. 하우징은 하우징에 대해 안쪽으로 이동할 수 있는 적어도 하나의 손가락-작동가능한 측면 레버를 지니서 컨테이너를 하우징의 위쪽으로 캐밍(cam)시켜, 하우징의 코 노즐을 통해 펌프대 밖으로 계량 용량의 제형물을 압박하여 펌핑시키는 펌프를 일으킨다. 한 구체예에서, 유체 디스펜서는 W005/044354호의 도 30-40에 예시된 일반적인 타입을 지닌다.

[0230] 담체가 고체인, 비내 투여를 위해 채택되는 약학적 조성물은 코에 가깝게 유지된 분말의 컨테이너로부터 비강 통로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되는, 예를 들어 20 내지 500마이크론 범위의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포함한다. 비강 스프레이 또는 점비제로서 투여하기 위한, 담체가 액체인, 적합한 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용액 또는 유체를 포함한다.

[0231] 경피 투여를 위해 채택되는 약학적 조성물은 연장된 시기 동안 환자의 표피와 밀접한 접촉을 유지하도록 의도된 개별 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기재된 대로 이온삼투요법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

[0232] 국소 투여를 위해 채택되는 약학적 조성물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0233] 연고, 크림 및 겔은, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제 및/또는 용매를 첨가하여 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있다. 따라서, 그러한 기재는, 예를 들어, 물 및/또는 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 식물성 유, 예컨대 아라키스유 또는 피마자유, 또는 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 기재의 특성에 따라 이용될 수 있는 증점제 및 겔화제는 연질 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 양모지, 비스왁스, 카르복시폴리메틸렌 및 셀룰로스 유도체, 및/또는 글리세릴 모노스테아레이트 및/또는 비이온성 에멀전화제를 포함한다.

[0234] 로션은 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있고 일반적으로 하나 이상의 에멀전화제, 안정화제, 분산제, 현탁제 또는 증점제를 또한 함유할 것이다.

[0235] 외용 분말은 임의의 적합한 분말 기재, 예를 들어, 활석, 락토스 또는 전분의 보조로 형성될 수 있다. 점적제는 하나 이상의 분산제, 용해제, 현탁제 또는 보존제를 또한 포함하는 수성 또는 비-수성 기재로 제형화될 수

있다.

- [0236] 국소 제조물은 환부에 하루에 1회 이상의 적용에 의해 투여될 수 있다; 피부 영역 위에 밀폐 드레싱이 유리하게 이용될 수 있다. 연속적 또는 장기간 전달이 접촉식 저장소 시스템에 의해 달성될 수 있다.
- [0237] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 조성물은 국소 연고 또는 크림으로서 도포될 수 있다. 연고로 제형화될 때, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 파라핀성 또는 수산화성 연고 기재로 적용될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 수중유 기재 또는 유중수 기재와 함께 크림으로 제형화될 수 있다.
- [0238] 비경구 투여를 위해 채택되는 약학적 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형물이 의도된 수용체의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 컨테이너, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에, 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 물의 첨가만을 요구하는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0239] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에서, 하나 이상의 다른 치료제와 함께 이용될 수 있다.
- [0240] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 사용하기 적합한 치료제는, 예를 들어 항염증제, 항콜린성 작용제 (특히 M₁/M₂/M₃ 수용체 길항제), β_2 -아드레날린수용체 효능제, 류코트리엔 길항제, 항감염성 작용제, 예컨대 항생제 또는 항바이러스제, 또는 항히스타민제로부터 선택되는 하나 이상의 다른 치료제를 포함한다. 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께, 예를 들어 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드 또는 NSAID, 항콜린성 작용제, β_2 -아드레날린수용체 효능제, 류코트리엔 길항제, 항감염성 작용제, 예컨대 항생제 또는 항바이러스제, 또는 항히스타민제로부터 선택되는 하나 이상의 다른 치료적 활성 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다. 본 발명의 한 구체예는 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 β_2 -아드레날린수용체 효능제, 및/또는 류코트리엔 길항제, 및/또는 항콜린성 작용제, 및/또는 PDE-4 억제제, 및/또는 항히스타민제, 및/또는 DP2 길항제, 및/또는 p38-кина제 억제제 및/또는 DMARD (질병-개질 항류마티스 약물) 예를 들어, 메토타렉세이트를 포함하는 조합물을 포함한다.
- [0241] 한 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 하나 이상의 치료적 활성 작용제를 포함하는 안전하고 효과적인 양의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염을 치료 또는 예방하고/거나, 기도 손상을 치료하고/거나 기도 상해를 예방하는 방법을 포함한다.
- [0242] 본 발명에 따라 이용하기 위한 특정 화합물은 다른 PI3-кина제에 비해 PI3K δ 에 선택성을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, PI3K δ 에 선택적인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 또 다른 PI3-кина제, 예를 들어 PI3K γ 에 선택적인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0243] 본 발명의 한 구체예는 1개 또는 2개의 다른 치료제를 포함하는 조합의 용도를 포함한다.
- [0244] 적절한 경우, 치료 성분의 활성 및/또는 안정성 및/또는 물리적 특징, 예컨대 용해도를 최적화하기 위해 다른 치료 성분(들)이 염 형태로, 예를 들어 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가염, 또는 전구약물 또는 에스테르, 예를 들어 저급 알킬 에스테르, 또는 용매화물, 예를 들어 수화물로 이용될 수 있음이 당분야 숙련자에게 명확할 것이다. 또한 적절한 경우, 치료 성분은 광학적으로 순수한 형태로 이용될 수 있음도 명확할 것이다.
- [0245] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 β

β_2 -아드레날린수용체 효능제를 포함하는 조합물을 포함한다.

- [0246] β_2 -아드레날린수용체 효능제의 예는 살메테롤(salmeterol)(라세미체 또는 R-거울상이성질체와 같은 단일 거울상이성질체일 수 있음), 살부타몰(salbutamol)(라세미체 또는 R-거울상이성질체와 같은 단일 거울상이성질체일 수 있음), 포르모테롤(formoterol)(라세미체 또는 R,R-부분입체이성질체와 같은 단일 부분입체이성질체(duastereomer)일 수 있음), 살메파몰(salmefamol), 페노테롤(fenoterol), 카르모테롤(carmoterol), 에탄테롤(etanterol), 나민테롤(naminterol), 클렌부테롤(clenbuterol), 피르부테롤(pirbuterol), 플레르부테롤(flerbuterol), 레프로테롤(reproterol), 밤부테롤(bambuterol), 인다카테롤(indacaterol), 테르부탈린(terbutaline) 및 이의 염, 예를 들어 살메테롤의 신나포에이트(xinafoate)(1-하이드록시-2-나프탈렌카르복실레이트) 염, 살부타몰의 설페이트 염 또는 유리 염기 또는 포르모테롤의 푸마레이트 염을 포함한다. 한 구체예에서, 장기-작용성 β_2 -아드레날린수용체 효능제, 예를 들어, 약 12시간 동안 또는 그보다 길게 효과적인 기관지확장을 제공하는 화합물이 바람직하다.
- [0247] 다른 β_2 -아드레날린수용체 효능제는 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, W001/42193 및 W003/042160에 기재된 것들을 포함한다.
- [0248] β_2 -아드레날린수용체 효능제의 예는 하기를 포함한다:
- [0249] 3-(4-{{6-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)페닐]에틸}아미노)핵실}옥시}부틸)벤젠설폰아미드;
- [0250] 3-(3-{{7-((2R)-2-하이드록시-2-[4-하이드록시-3-하이드록시메틸]페닐]에틸}아미노)헵틸}옥시}프로필) 벤젠설폰아미드;
- [0251] 4-{{(1R)-2-[(6-(2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시)핵실)아미노]-1-하이드록시에틸}-2-(하이드록시메틸)페놀};
- [0252] 4-{{(1R)-2-[(6-(4-[3-(사이클로펜틸설폰닐)페닐]부톡시)핵실)아미노]-1-하이드록시에틸}-2-(하이드록시메틸)페놀};
- [0253] N-[2-하이드록실-5-[(1R)-1-하이드록시-2-[[2-4-[(2R)-2-하이드록시-2-페닐에틸]아미노]페닐]-에틸]아미노]에틸]페닐]포름아미드;
- [0254] N-2{2-[4-(3-페닐-4-메톡시페닐)아미노페닐]에틸}-2-하이드록시-2-(8-하이드록시-2(1H)-퀴놀리논-5-일)에틸아민; 및
- [0255] 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-페닐아미노]-페닐]-에틸아미노)-1-하이드록시-에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온.
- [0256] β_2 -아드레날린수용체 효능제는 황산, 염산, 푸마르산, 하이드록시나프토산 (예를 들어 1- 또는 3-하이드록시-2-나프토산), 신남산, 치환된 신남산, 트리페닐아세트산, 설팜산, 설파닐산, 나프탈렌아크릴산, 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-하이드록시벤조산, 4-클로로벤조산 및 4-페닐벤조산으로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 산으로 형성된 염의 형태일 수 있다.
- [0257] 한 구체예에서, PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 류코트리엔 길항제를 포함하는 조합물을 포함한다. 적합한 류코트리엔 길항제는, 예를 들어, 몬테루카스트(montelukast)를 포함한다.
- [0258] 적합한 항염증제는 코르티코스테로이드를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 이용될 수 있는 적합한 코르티코스테로이드는 경구 또는 흡입용 코르티코스테로이드 및 항염증 활성을 갖는 이들의 전구약물이다. 예는 메틸 프레드니솔론, 프레드니솔론, 텍사메타손, 플루티카손 프로피오네이트, 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -[(4-메틸-1,3-티아졸-5-카르보닐)옥시]-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 α -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르 (플루티카손 푸로에이트), 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일) 에스테르, 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드

록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -(2,2,3,3-테트라메티사이클로프로필카르보닐)옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-시아노메틸 에스테르 및 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -(1-메틸사이클로프로필카르보닐)옥시-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 베클로메타손 (beclomethasone) 에스테르 (예를 들어 17-프로피오네이트 에스테르 또는 17,21-디프로피오네이트 에스테르), 부데소나이드(budesonide), 플루니솔리드(flunisolide), 모메타손(mometasone) 에스테르 (예를 들어 모메타손 푸로에이트), 트리암시놀론 아세토나이드, 로플레포나이드(rofleponide), 시클레소나이드(ciclesonide)(16 α ,17-[[*(R)*-사이클로헥실메틸렌]비스(옥시)]-11 β ,21-디하이드록시-프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 부티코코르트(butixocort) 프로피오네이트, RPR-106541, 및 ST-126을 포함한다. 바람직한 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트, 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -[(4-메틸-1,3-티아졸-5-카르보닐)옥시]-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르, 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-17 α -(2,2,3,3-테트라메티사이클로프로필카르보닐)옥시-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-시아노메틸 에스테르 및 6 α ,9 α -디플루오로-11 β -하이드록시-16 α -메틸-17 α -(1-메틸사이클로프로필카르보닐)옥시-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르를 포함한다. 한 구체예에서, 코르티코스테로이드는 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -하이드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르이다.

- [0259] 코르티코스테로이드의 예는 W02002/088167, W02002/100879, W02002/12265, W02002/12266, W02005/005451, W02005/005452, W02006/072599 및 W02006/072600에 기재된 것들을 포함할 수 있다.
- [0260] 전이활성(transactivation)에 비해 전이억제(transrepression)에 선택성을 지닐 수 있고 조합 요법에 유용할 수 있는 글루코코르티코이드 효능을 갖는 비스테로이드 화합물은 하기 특허 W003/082827, W098/54159, W004/005229, W004/009017, W004/018429, W003/104195, W003/082787, W003/082280, W003/059899, W003/101932, W002/02565, W001/16128, W000/66590, W003/086294, W004/026248, W003/061651 및 W003/08277에 포함된 것들을 포함한다. 추가의 비스테로이드 화합물은 W02006/000401, W02006/000398 및 W02006/015870에 포함된다.
- [0261] 항염증 작용제의 예는 비스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)을 포함한다.
- [0262] NSAID의 예는 소듐 크로모글리케이트, 네도크로밀 소듐, 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제 (예를 들어, 테오필린, PDE4 억제제 또는 혼합된 PDE3/PDE4 억제제), 류코트리엔 길항제, 류코트리엔 합성의 억제제 (예를 들어 몬테루카스트), 트립타제 및 엘라스타제 억제제, 베타-2 인테그린 길항제 및 아데노신 수용체 효능제 또는 길항제 (예컨대, 아데노신 2a 효능제), 사이토카인 길항제, 또는 사이토카인 합성의 억제제, 또는 5-리폭시게나제 억제제를 포함한다.
- [0263] 한 구체예에서, 본 발명은, 특히 흡입을 위해 채택되는 제형물의 경우에, 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제와 조합된 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 이 양태에 유용한 PDE4-특이적 억제제는 PDE4 효소를 억제하는 것으로 알려져 있거나 PDE4 억제제로서 작용하는 것이 발견되고, PDE4 뿐만 아니라 PDE3 및 PDE5와 같은 PDE 패밀리의 다른 구성원을 억제하는 화합물이 아니라 단지 PDE4 억제제인 임의의 화합물일 수 있다.
- [0264] 화합물은 시스-4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카르복실산, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)사이클로헥산-1-온 및 시스-[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)사이클로헥산-1-올]을 포함한다. 또한, 1996년 9월 3일 등록된 미국 특허 5,552,438호에 기재된, 시스-4-시아노-4-[3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]사이클로헥산-1-카르복실산 (실로밀라스트(cilomilast)로도 공지됨) 및 이의 염, 에스테르, 전구약물 또는 물리적 형태; 상기 특허 및 여기에 기재된 화합물은 전체가 본원에 참조로서 포함된다.
- [0265] 다른 화합물은 Elbion으로부터의 AWD-12-281 (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS 참조 번호 247584020-9); NCS-613으로 명명된 9-벤질아데닌 유도체 (INSERM); Chiroscience and Schering-Plough로부터의 D-4418; CI-1018 (PD-168787)로서 확인되고 Pfizer에서 공급하는 벤조디아제핀 PDE4 억제제; W099/16766호에 Kyowa Hakko에 의해 기재된 벤조디옥솔 유도체; Kyowa Hakko로부터의 K-34; Napp로부터의 V-11294A (Landells, L.J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); Byk-Gulden으로부터의 로플루밀라스트

(roflumilast) (CAS 참조 번호 162401-32-3) 및 프탈라지논 (기재가 본원에 참조로서 포함되는 W099/47505); 푸마펜트린(Pumafentrine), Byk-Gulden, 현재 Altana에 의해 제조되고 공개된 혼합된 PDE3/PDE4 억제제인 (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-에톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[c][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드; Almirall-Prodesfarma에 의해 개발 중인 애로필린(arofylline); Vernalis로부터의 VM554/UM565; 또는 T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther,1998, 284(1): 162), 및 T2585를 포함한다.

[0266] 추가의 화합물은 공개된 국제특허출원 W004/024728호 (Glaxo Group Ltd), W004/056823호 (Glaxo Group Ltd) 및 W004/103998호 (Glaxo Group Ltd)(예컨대, 그 안에 기재된 실시예 399 또는 544)에 기재되어 있다. 추가의 화합물이 또한 모두 Glaxo Group Limited 명칭의 W02005/058892호, W02005/090348호, W02005/090353호, 및 W02005/090354호에 기재되어 있다.

[0267] 항콜린성 작용제의 예는 무스카린 수용체에서 길항제로서 작용하는 화합물, 특히 M₁ 또는 M₃ 수용체의 길항제, M₁/M₃ 또는 M₂/M₃ 수용체의 이중 길항제, M₁/M₂/M₃ 수용체의 pan-길항제인 화합물이다. 흡입을 통한 투여를 위한 예시적인 화합물은 이프라트로핀(ipratropium)(예를 들어, 브로마이드로서, CAS 22254-24-6, 명칭 Atrovent로 판매됨), 옥시트로핀(oxitropium)(예를 들어, 브로마이드로서, CAS 30286-75-0) 및 티오토트로핀(tiotropium)(예를 들어, 브로마이드로서, CAS 136310-93-5, 명칭 Spiriva로 판매됨)을 포함한다. W001/04118호에 기재된 레바트로페이트(revatropate)(예를 들어, 하이드로브로마이드로서, CAS 262586-79-8) 및 LAS-34273이 또한 흥미롭다. 경구 투여를 위해 예시적인 화합물은 피렌제핀(pirenzepine)(CAS 28797-61-7), 다리페나신(darifenacin)(CAS 133099-04-4, 또는 명칭 Enablex로 판매되는 하이드로브로마이드로서 CAS 133099-07-7), 옥시부티닌 (CAS 5633-20-5, 명칭 Ditropan으로 판매됨), 테로딜린(terodiline)(CAS 15793-40-5), 톨테로딘(tolterodine)(CAS 124937-51-5, 또는 타르트레이트로서 CAS 124937-52-6, 명칭 Detrol로 판매됨), 오티로늄(otilonium)(예를 들어, 브로마이드로서, CAS 26095-59-0, 명칭 Spasmomen로 판매됨), 트로스폴 클로라이드(CAS 10405-02-4) 및 솔리페나신(solifenacin)(CAS 242478-37-1, 또는 YM-905로도 공지되고 명칭 Vesicare로 판매되는 석시네이트로서 CAS 242478-38-2)을 포함한다.

[0268] 추가적인 화합물은 본원에 참조로서 포함되는 WO 2005/037280호, WO 2005/046586호 및 WO 2005/104745호에 기재되어 있다. 본 발명의 조합물은, 비제한적으로,

[0269] (3-엔도)-3-(2,2-디-2-티에닐에테닐)-8,8-디메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;

[0270] (3-엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;

[0271] 4-[하이드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 브로마이드; 및

[0272] (1R,5S)-3-(2-시아노-2,2-디페닐에틸)-8-메틸-8-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드를 포함한다.

[0273] 다른 항콜린성 작용제는, 예를 들어:

[0274] (3-엔도)-3-(2,2-디-2-티에닐에테닐)-8,8-디메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;

[0275] (3-엔도)-3-(2,2-디페닐에테닐)-8,8-디메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;

[0276] (3-엔도)-3-(2,2-디페닐에테닐)-8,8-디메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 4-메틸-벤젠설포네이트;

[0277] (3-엔도)-8,8-디메틸-3-[2-페닐-2-(2-티에닐)에테닐]-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드; 및/또는

[0278] (3-엔도)-8,8-디메틸-3-[2-페닐-2-(2-피리디닐)에테닐]-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드를 포함하는, 미국 특허 출원 60/487981호에 기재된 화합물을 포함한다.

[0279] 추가의 항콜린성 작용제는, 예를 들어:

[0280] (엔도)-3-(2-메톡시-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;

[0281] 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피오니트릴;

[0282] (엔도)-8-메틸-3-(2,2,2-트리페닐-에틸)-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄;

[0283] 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-피로피온아미드;

- [0284] 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온산;
- [0285] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0286] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;
- [0287] 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로판-1-올;
- [0288] N-벤질-3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로피온아מיד;
- [0289] (엔도)-3-(2-카르바모일-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0290] 1-벤질-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- [0291] 1-에틸-3-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- [0292] N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-아세트아מיד;
- [0293] N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤즈아מיד;
- [0294] 3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디-티오펜-2-일-프로피오니트릴;
- [0295] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0296] N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-벤젠-설피나מיד;
- [0297] [3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-우레아;
- [0298] N-[3-((엔도)-8-메틸-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-2,2-디페닐-프로필]-메탄-설피나מיד; 및/또는
- [0299] (엔도)-3-(2,2-디페닐-3-[(1-페닐-메타노일)-아미노]-프로필)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드를 포함하는, 미국 특허 출원 60/511009호에 기재된 화합물을 포함한다.
- [0300] 추가의 화합물은,
- [0301] (엔도)-3-(2-메톡시-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0302] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0303] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드;
- [0304] (엔도)-3-(2-카르바모일-2,2-디페닐-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드;
- [0305] (엔도)-3-(2-시아노-2,2-디-티오펜-2-일-에틸)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 아이오다이드; 및/또는
- [0306] (엔도)-3-(2,2-디페닐-3-[(1-페닐-메타노일)-아미노]-프로필)-8,8-디메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 브로마이드를 포함한다.
- [0307] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 H1 길항제를 포함하는 조합물을 제공한다. H1 길항제의 예는 비제한적으로 아멜렉사녹스(amelexanox), 아스테미졸(astemizole), 아자타딘(azatadine), 아젤라스틴(azelastine), 아크리바스틴(acrivastine), 브롬페니라민(brompheniramine), 세티리진(cetirizine), 레보세티리진(levocetirizine), 에플레티리진(efletirizine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 클레마스틴(clemastine), 사이클리진(cyclizine), 카레마스틴(carebastine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 데스카르보에톡실오라타딘(descarboethoxylopratadine), 독실아민(doxylamine), 디메틴덴(dimethindene), 에바스틴(ebastine), 에피나스틴(epinastine), 에플레티리진(efletirizine), 펙소페나딘(fexofenadine), 하이드록시진(hydroxyzine), 케토티펜(ketotifen), 로라타딘(loratadine), 레보카바스틴(levocabastine), 미졸라스틴(mizolastine), 메퀴타진(mequitazine), 미안세린(mianserin), 노베라스틴(noberastine), 메클리진(meclizine), 노라스테미졸(norastemizole), 올로파타딘(olopatadine), 피쿠마스트(picumast), 피릴아민(pyrilamine), 프로메타진(promethazine), 테르페나딘(terfenadine), 트리펠렌아민(tripelenamine), 테멜라스틴(temelastine), 트리메프라진(trimepazine) 및 트리프로리딘(triprolidine), 특히 세티리진, 레보세티리진, 에플레티리진 및 펙소페나딘을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함

게 H3 길항제 (및/또는 역효능제)를 포함하는 조합물을 제공한다. H3 길항제의 예는, 예를 들어, W02004/035556호 및 W02006/045416호에 기재된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 이용될 수 있는 다른 히스타민 수용체 길항제는 H4 수용체의 길항제 (및/또는 역효능제), 예를 들어, 문헌[Jablonowski *et al.*, *J. Med. Chem.* 46:3957-3960 (2003)]에 기재된 화합물을 포함한다.

- [0308] 한 구체예에서, 본 발명은 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항감염성 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다. 항감염성 작용제는 항생제, 항바이러스제 또는 항진균제일 수 있다. 적합한 항생제의 예는 아목시실린(amoxicillin)/클라불라네이트(clavulanate), 플루클록사실린(flucloxacillin), 세팔렉신(cefalexin), 세픽심(cefixime), 에리트로마이신(erythromycin), 시프로플록사신(ciprofloxacin) 및 토브라마이신(tobramycin)을 포함할 수 있다. 적합한 항바이러스제의 예는 오셀타미버(oseltamivir), 자나미버(zanamivir) 및 리바비린(ribavirin)을 포함할 수 있다. 적합한 항진균제의 예는 플루코나졸(fluconazole) 및 이트라코나졸(itraconazole)을 포함할 수 있다.
- [0309] 한 구체예에서, PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항감염성 작용제를 포함하는 조합물은 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입에 특히 적합한 항감염성 작용제의 예는 흡입되거나 분무될 수 있는 것들, 예를 들어, 토브라마이신 또는 시프로플록사신과 같은 항생제, 및 자나미버 또는 리바비린과 같은 항바이러스제를 포함한다.
- [0310] 한 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 화학식 (I)의 화합물과 상용성 작용 기간을 갖는 항감염성 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다. 본원에서 사용되는 "상용성 작용 기간"이라는 용어는 둘 모두의 화합물이 특정 환자를 치료하기 위해 투여될 수 있고, 예를 들어, 이들이 하루에 한 번 또는 2, 3, 4 또는 8회와 같이 매일 동일한 횟수로 투여될 수 있도록 하는 작용 기간을 의미한다.
- [0311] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 PDE4 억제제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0312] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 β₂-아드레날린수용체 효능제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0313] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 류코트리엔 길항제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0314] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 코르티코스테로이드를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0315] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 비스테로이드 GR 효능제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0316] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항콜린성 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0317] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항히스타민제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0318] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3Kδ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 PDE4 억제제 및 β₂-아드레날린수용체 효능제를 포함하는 조합물을 제공한다.

- [0319] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항콜린성 작용제 및 PDE-4 억제제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0320] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 항감염성 작용제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0321] 상기 언급된 조합물은 사용을 위해 약학적 조성물의 형태로 편리하게 제공될 수 있으므로, 상기 정의된 조합물과 함께 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 추가의 양태를 나타낸다.
- [0322] 이러한 조합의 개별 화합물은 별도의 또는 조합된 약학적 제형물에서 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 개별 화합물은 조합된 약학적 제형물로 동시에 투여될 것이다. 공지된 치료제의 적절한 용량은 당분야 숙련자에 의해 쉽게 인지될 것이다.
- [0323] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 또 다른 치료적으로 활성인 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0324] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 PDE4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0325] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 β_2 -아드레날린수용체 효능제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0326] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 류코트리엔 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0327] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 코르티코스테로이드를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0328] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 비스테로이드 GR 효능제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0329] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 항콜린성 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0330] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 항히스타민제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0331] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 PDE4 억제제 및 β_2 -아드레날린수용체 효능제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0332] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조합물과 함께 항콜린성 작용제 및 PDE4 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0333] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서 PI3K δ 돌연변이를 지닌 환자에서 호흡기 감염의 치료 또는 예방, 기도 손상의 치료, 및/또는 기도 상해의 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는

염의 조합물과 함께 항감염성 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0334] 실시예

[0335] 실시예 1:

[0336] 스트렙토코쿠스 뉴모니애를 치료하는데 사용하기 위한 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드

[0337] 10-12주령의 무균 C57BL/6 수컷 및 암컷 마우스에 0.2%Tween-80/염수 비히클 또는 동일한 비히클 중 0.2mg/kg의 마이크론화된 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드를 비내 투여하였다. 화합물 투여는 유도용 3% 이소플루란 및 유지용 2% 이소플루란을 이용한 마취 하에 11일 동안 하루에 두 번 수행되었다. 둘째 날의 시작, 및 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드 또는 비히클을 투여한 지 1시간 후에, 마우스를 상기와 같이 이소플루란으로 마취시키고, 1×10^7 CFU의 S. 뉴모니애 균주 TIGR4로 비내 감염시켰다. S. 뉴모니애는 앞서 기재된 대로 수득되고 제조되었으며 (예를 들어, 문헌[Infect. Immun. Dec 2011; 79(12): 4965-4976]을 참조하라) 마우스 당 50 μ l의 PBS의 접종으로 제공되었다. 마우스를 매일 3회 모니터하고, 규정된 사망률-종말점을 이용하여 평가하였으며, 이 때 Home Office Project Licence PPL 70/7661에 언급된 제한적인 임상 징후 중 3개 이상을 나타내는 마우스는 도태되었다.

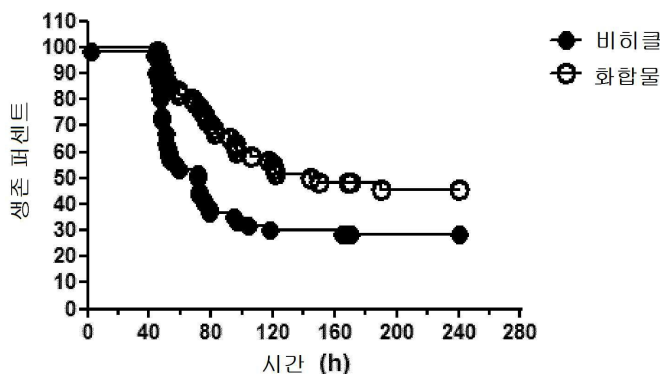
[0338] 도 1a 및 1b를 포함하는 도 1은 스트렙토코쿠스 뉴모니애에 감염된 마우스에서, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드가 비히클 대조군에 비해 규정된 사망률-종말점을 감소시키고 폐 유전자 발현을 변경시켰음을 입증한다.

[0339] 도 1a는 Mantel-Cox 시험 (**p<0.005) 및 중간 생존에 의해 분석된, 화합물 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드 (흰색 원) 및 비히클 (검정색 원)로 치료된 스트렙토코쿠스 뉴모니애 (S. Pneumoniae)-감염된 마우스에 대해 규정된 사망률-종말점 (n= 60)에 기반한 생존 백분율을 도시한다.

[0340] 도 1b는 S. 뉴모니애-감염 후 (n=6) 다양한 시점에서 비히클 대조군에 비해, 6-(1H-인돌-4-일)-4-(5-([4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐]메틸)-1,3-옥사졸-2-일)-1H-인다졸 하이드로클로라이드로 치료된 마우스의 폐에서 현저하게 변경된 (최소 1.5배 변화; p<0.05) 유전자를 묘사하는 Affymetrix GeneChip 히트맵이다. 각각의 밴드는 단일 프로브에 상응하고 세기는 범례에 지시된 바와 같이, 배수 변화를 나타낸다.

도면

도면1a



중간 생존 (h)	
비히클	화합물
72	144

도면1b

