

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【公表番号】特表2017-506243(P2017-506243A)

【公表日】平成29年3月2日(2017.3.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-009

【出願番号】特願2016-552619(P2016-552619)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	43/00
	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年2月20日(2018.2.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物において血栓性血小板減少性紫斑病、結節性多発動脈炎、皮膚ループス、皮膚型全身性硬化症（C R E S T）、混合性結合組織疾患、クリオグロブリン血症、原発性胆汁性硬化症、硬化性胆管炎、A I 莽麻疹、I g A 腎症、ループス腎炎、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、または尋常性天疱瘡を治療するための医薬であって、

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの ( E ) 異性体、( Z ) 異性体、および ( E ) 異性体と ( Z ) 異性体の混合物から選択される化合物、または前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を含む医薬。

#### 【請求項 2】

哺乳動物において、一次療法または二次療法としてコルチコステロイド療法が使用される急性の炎症性および／または自己免疫性疾患を治療するために、前記コルチコステロイド療法に代えて、または前記コルチコステロイド療法と組み合わせて用いられる、前記の急性の炎症性および／または自己免疫性疾患の治療のための医薬であって、

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの ( E ) 異性体、( Z ) 異性体、および ( E ) 異性体と ( Z ) 異性体の混合物から選択される化合物、または前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を含み、

任意選択で 2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの前記 ( E ) 異性体、( Z ) 異性体、または ( E ) 異性体と ( Z ) 異性体の混合物、あるいは前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を非コルチコステロイド系の免疫抑制剤および／または抗炎症剤と組み合わせて投与される医薬。

#### 【請求項 3】

哺乳動物において、一次維持療法または二次維持療法としてコルチコステロイド療法が使用される炎症性および／または自己免疫性疾患を治療するために、前記コルチコステロイド療法に代えて、または前記コルチコステロイド療法と組み合わせて用いられる、前記の急性の炎症性および／または自己免疫性疾患の治療のための医薬であって、

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの ( E ) 異性体、( Z ) 異性体、および ( E ) 異性体と ( Z ) 異性体の混合物から選択される化合物、または前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を含み、

任意選択で、2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの前記 ( E ) 異性体、( Z ) 異性体、または ( E ) 異性体と ( Z ) 異性体の混合物、あるいは前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を非コルチコステロイド系の免疫抑制剤および／または抗炎症剤と組み合わせて投与される医薬。

#### 【請求項 4】

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの実質的に純粋な ( E ) 異性体もしくは ( Z ) 異性体である化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩を含み、

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬。

#### 【請求項 5】

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの少なくとも85重量%、または2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの薬学的に許容される塩の少なくとも85重量%が(E)異性体である、請求項4に記載の医薬。

#### 【請求項6】

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの少なくとも90重量%、または2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの薬学的に許容される塩の少なくとも90重量%が(E)異性体である、請求項4に記載の医薬。

#### 【請求項7】

前記化合物が、2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルであり、前記疾患が尋常性天疱瘡である、請求項3～6のいずれか一項に記載の医薬。

#### 【請求項8】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が任意選択で、インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ、シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、ダプソン、スルファサラジン、アザチオプリン、抗CD20剤、抗TNFアルファ剤、リガンドまたはその受容体に対する抗IL6剤、リガンドまたはその受容体に対する抗IL17剤、リガンドまたはその受容体に対する抗IL1剤、リガンドまたはその受容体に対する抗IL2剤、抗CD2剤、抗CD3剤、抗CD80/86剤、抗スフィンゴシン-1-リン酸受容体剤、抗C5剤、抗mTOR剤、抗カルシニューリン剤、抗BAFF/BlyS剤、レフルノミドおよびテリフルノミドから選択される免疫抑制剤と組み合わせて投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

#### 【請求項9】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が任意選択で、リツキシマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、またはベルツズマブと組み合わせて投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬。

#### 【請求項10】

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エンニトリルの(E)異性体、(Z)異性体、および(E)異性体と(Z)異性体の混合物から選択される化合物のスルホン酸塩またはカルボン酸塩。

#### 【請求項11】

前記塩がモノ-メタンスルホン酸塩またはジ-メタンスルホン酸塩から選択されるスルホン酸塩である、請求項10に記載の化合物のスルホン酸塩またはカルボン酸塩。

#### 【請求項12】

2 - [ ( 3 R ) - 3 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ] ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 4 - メチル - 4 - [ 4 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ペンタ - 2 - エン

ニトリルの( E )異性体、( Z )異性体、および( E )異性体と( Z )異性体の混合物から選択される化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 3】

前記薬学的に許容される塩がスルホン酸塩またはカルボン酸塩である、請求項1 2に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 4】

前記薬学的に許容される塩がモノ-メタノスルホン酸塩またはジ-メタノスルホン酸塩から選択されるスルホン酸塩である、請求項1 2に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 5】

前記アモルファス形態が、前記化合物の薬学的に許容される塩のいかなる結晶形態も実質的に含まない、請求項1 2 ~ 1 4のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 6】

前記化合物の薬学的に許容される塩の少なくとも9 0重量%がアモルファス形態である、請求項1 2 ~ 1 5のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 7】

前記化合物の塩が実質的に純粋な E 異性体または Z 異性体である、請求項1 0 ~ 1 1のいずれか一項に記載の化合物のスルホン酸塩またはカルボン酸塩。

【請求項 1 8】

前記化合物の塩が実質的に純粋な E 異性体または Z 異性体である、請求項1 2 ~ 1 6のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 1 9】

前記化合物の塩の少なくとも8 0重量%が E 異性体である、請求項1 7に記載の化合物のスルホン酸塩またはカルボン酸塩。

【請求項 2 0】

前記化合物の薬学的に許容される塩の少なくとも8 0重量%が E 異性体である、請求項1 8に記載の化合物の薬学的に許容される塩のアモルファス形態。

【請求項 2 1】

請求項1 0 ~ 1 1、1 7および1 9のいずれか一項に記載の化合物のスルホン酸塩またはカルボン酸塩、あるいは請求項1 2 ~ 1 6、1 8および2 0のいずれか一項に記載の化合物(I)の薬学的に許容される塩のアモルファス形態、を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

哺乳動物において自己免疫性疾患、炎症性疾患、または癌を治療するための、請求項2 1に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記哺乳動物がヒトである、請求項2 2に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記自己免疫性疾患が、ループス、尋常性天疱瘡、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、または関節リウマチである、請求項2 2に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

哺乳動物において血栓性血小板減少性紫斑病、結節性多発動脈炎、皮膚ループス、皮膚型全身性硬化症(CREST)、全身性硬化症、混合性結合組織疾患、クリオグロブリン血症、原発性胆汁性硬化症、硬化性胆管炎、AI尋常性天疱瘡、IgA腎症、ループス腎炎、自己免疫性溶血性貧血、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、または尋常性天疱瘡の治療のための医薬であって、2-[ (3R)-3-[4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-フェノキシ-フェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル]-4-メチル-4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ペン

タ - 2 - エンニトリルの( E )異性体、( Z )異性体、および( E )異性体と( Z )異性体の混合物から選択される化合物、または前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩を含む医薬。