

【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】令和4年11月8日(2022.11.8)

【国際公開番号】WO2020/092726  
 【公表番号】特表2022-513409(P2022-513409A)  
 【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-022  
 【出願番号】特願2021-548563(P2021-548563)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 P 3 5 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 3 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )  
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

20

【 F I 】

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0  
 A 6 1 P 3 5 / 0 2  
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4  
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 3 5  
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9  
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5  
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月28日(2022.10.28)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療を必要とする患者における白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫から選択される血液疾患の治療のための、(a)選択的JAK1阻害薬、(b)免疫調節薬、及び(c)ステロイドを含む組合せ医薬であり、

(a)前記JAK1阻害薬が、

{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、  
 4 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [ 4 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 1 - イル } - N - [ 4 - フルオロ

50

- 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン - 1 - カルボキサミド、  
 [ 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール  
 - 1 - イル ] - 1 - ( 1 - { [ 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル ] カル  
 ボニル } ピペリジン - 4 - イル ) アゼチジン - 3 - イル ] アセトニトリル、  
 4 - [ 3 - (シアノメチル) - 3 - ( 3 ' , 5 ' - ジメチル - 1 H , 1 ' H - 4 , 4 ' - ビピ  
 ラゾール - 1 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ] - 2 , 5 - ジフルオロ - N - [ ( 1 S ) -  
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル ] ベンズアミド、  
 ( ( 2 R , 5 S ) - 5 - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ]  
 チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル )  
 アセトニトリル、 10
- 3 - [ 1 - ( 6 - クロロピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 7  
 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] プロ  
 パンニトリル、  
 3 - ( 1 - [ 1 , 3 ] オキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イ  
 ル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 1 - イル ] プロパンニトリル、  
 4 - [ ( 4 - { 3 - シアノ - 2 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 -  
 イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] プロピル } ピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ]  
 - 3 - フルオロベンゾニトリル、
- 4 - [ ( 4 - { 3 - シアノ - 2 - [ 3 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 -  
 イル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ] プロピル } ピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] -  
 3 - フルオロベンゾニトリル、 20
- [ t r a n s - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - ( 4 - { [ 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4  
 - イル ] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル ) シクロブチル ] アセトニトリル、  
 { t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - [ ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) メチル ]  
 - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) -  
 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール -  
 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、
- { t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - { [ ( 2 S ) - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン  
 - 1 - イル ] メチル } - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペ  
 リジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル )  
 - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、 30
- { t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - { [ ( 2 R ) - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン  
 - 1 - イル ] メチル } - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペ  
 リジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル )  
 - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、
- 4 - ( 4 - { 3 - [ (ジメチルアミノ)メチル] - 5 - フルオロフェノキシ } ピペリジン  
 - 1 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 1 - イル ] ブタンニトリル、 40
- 5 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4  
 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピ  
 ラジン - 2 - カルボキサミド、  
 4 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4  
 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロ  
 - N - [ ( 1 S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル ] ベンズアミド  
 5 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 -  
 イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピラ  
 ジン - 2 - カルボキサミド、
- { 1 - ( c i s - 4 - { [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - (トリフルオロメチル) 50

ピリミジン - 4 - イル } オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - [ ( エチルアミノ ) メチル ] - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

10

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - { [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - { [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ] アミノ } メチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、

20

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] アミノ } メチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - ( { [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] アミノ } メチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、及び

30

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル

から選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩であり、

( b ) 前記免疫調節薬が、サリドマイド、レナリドミド、アプレミラスト、リノミド、及びボマリドミドから選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩であり、

( c ) 前記ステロイドが、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ヒドロキシコルチゾン、コルチゾン、デスオキシコルチコステロン、フルドコルチゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、パラメタゾン、トリアムシノロン、フルメタゾン、フルオシノロン、フルオシノニド、フルプレドニゾロン、ハルシノニド、フルランドレノリド、メプレドニゾン、及びメドリゾンから選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩である、

40

前記組合せ医薬。

【請求項 2】

前記選択的 J A K 1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } ア

50

セトニトリル、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 3】

前記選択的 J A K 1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリルのアジピン酸塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 4】

前記免疫調節薬が、サリドマイド、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 5】

前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 6】

前記免疫調節薬が、ボマリドミド、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 7】

前記免疫調節薬が、アプレミラスト、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 8】

前記ステロイドが、メチルプレドニゾロン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 9】

前記ステロイドが、デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 10】

前記ステロイドが、プレドニゾン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 11】

前記血液疾患が、慢性リンパ性白血病である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 12】

前記血液疾患が、非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 13】

前記非ホジキンリンパ腫が、B 細胞関連である、請求項 12 に記載の組合せ医薬。

【請求項 14】

前記血液疾患が、多発性骨髄腫である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 15】

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性、または再発性難治性多発性骨髄腫である、請求項 14 に記載の組合せ医薬。

【請求項 16】

前記血液疾患が、多発性骨髄腫であり、前記選択的 J A K 1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩であり、前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩であり、前記ステロイドが、メチルプレドニゾロンもしくはデキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記血液疾患が、多発性骨髄腫であり、前記選択的 JAK1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩であり、前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩であり、前記ステロイドが、デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

【請求項 18】

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性、または再発性難治性多発性骨髄腫である、請求項 16 または 17 に記載の組合せ医薬。

10

【請求項 19】

前記選択的 JAK1 阻害薬が、遊離塩基基準で約 200 mg ~ 約 1200 mg の 1 日量で投与される、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 20】

前記免疫調節薬が、遊離塩基基準で約 2.5 mg ~ 約 25 mg の 1 日量で投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 21】

前記ステロイドが、遊離塩基基準で約 20 mg ~ 約 60 mg の 1 日量で投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 22】

前記選択的 JAK1 阻害薬、前記免疫調節薬、及び前記ステロイドが周期的に投与される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

20

【請求項 23】

前記選択的 JAK1 阻害薬が、28日の治療周期において、1 ~ 28日目に、遊離塩基基準で約 200 mg ~ 約 1200 mg の 1 日量で投与される、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 24】

前記選択的 JAK1 阻害薬が、1つ以上の持続放出剤形として投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 25】

前記免疫調節薬が、28日の治療周期において、1 ~ 21日目に、遊離塩基基準で約 2.5 mg ~ 約 25 mg の 1 日量で投与される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

30

【請求項 26】

前記ステロイドが、28日の治療周期において、1 ~ 28日目の間1日おきに、遊離塩基基準で約 20 mg ~ 約 60 mg の量で投与される、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組合せ医薬。

【請求項 27】

治療を必要とする患者における多発性骨髄腫の治療のための、(a) { 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩、(b) レナリドミドまたはその医薬的に許容される塩、及び(c) メチルプレドニゾロンまたはその医薬的に許容される塩を含む組合せ医薬であって、前記患者に対して、(a) { 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1 ~ 28日目に、遊離塩基基準で1日量約 200 ~ 約 1200 mg 投与され、(b) レナリドミドまたはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1 ~ 21日目に、遊離塩基基準で1日量約 10 mg 投与さ

40

50

れ、及び(c)メチルプレドニゾンまたはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1~28日目の間1日おきに、遊離塩基基準で1日量約40mg投与される、前記組合せ医薬。

【請求項28】

治療を必要とする患者における多発性骨髄腫の治療のための、(a){1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩、(b)レナリドミドまたはその医薬的に許容される塩、及び(c)デキサメタゾンまたはその医薬的に許容される塩を含む組合せ医薬であって、前記患者に対して、(a){1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1~28日目に、遊離塩基基準で1日量約200~約1200mg投与され、(b)レナリドミドまたはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1~21日目に、遊離塩基基準で1日量約10mg投与され、及び(c)デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩が、28日の治療周期において、1~28日目に、遊離塩基基準で1日量約2mg~約20mg投与される、前記組合せ医薬。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

本明細書に記載のものに加えて、本発明の様々な修正は、上記の説明から当業者には明らかであろう。かかる修正もまた、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。すべての特許、特許出願、及び刊行物を含むがこれらに限定されない本出願に引用される各参考文献は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

20

本願は下記の態様も包含する。

30

[態様1]

治療を必要とする患者における白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫から選択される血液疾患の治療方法であって、前記患者に対して、(a)治療有効量の選択的JAK1阻害薬、(b)治療有効量の免疫調節薬、及び(c)治療有効量のステロイドを投与することを含む前記方法であり、

(a)前記JAK1阻害薬は、

{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、

4-{3-(シアノメチル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド、

40

[3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-(1-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリル、

4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、

((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,2-b]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-

50

2 - イル) アセトニトリル、

3 - [ 1 - ( 6 - クロロピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] プロパンニトリル、

3 - ( 1 - [ 1 , 3 ] オキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] プロパンニトリル、

4 - [ ( 4 - { 3 - シアノ - 2 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] プロピル } ピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 3 - フルオロベンゾニトリル、

4 - [ ( 4 - { 3 - シアノ - 2 - [ 3 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ] プロピル } ピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 3 - フルオロベンゾニトリル、

[ t r a n s - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - ( 4 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ] カルボニル } ピペラジン - 1 - イル ) シクロブチル ] アセトニトリル、

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - [ ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) メチル ] - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、

{ t r a n s - 3 - ( 4 - { [ 4 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] メチル } - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 1 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] シクロブチル } アセトニトリル、

4 - ( 4 - { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] - 5 - フルオロフェノキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ブタンニトリル、

5 - { 3 - ( シアノメチル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピペラジン - 2 - カルボキサミド、

4 - { 3 - ( シアノメチル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - 2 , 5 - ジフルオロ - N - [ ( 1 S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル ] ベンズアミド

5 - { 3 - ( シアノメチル ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 1 - イル } - N - イソプロピルピペラジン - 2 - カルボキサミド、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - [ ( エチルアミノ ) メチル ] - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、

{ 1 - ( c i s - 4 - { [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] オキシ } シクロヘキシル ) - 3 - [ 4 - ( 7 H - ピロ

10

20

30

40

50

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、

{1-(cis-4-{[4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、

{1-(cis-4-{[4-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、

{trans-3-(4-{[4-(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル、

{trans-3-(4-{[4-(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル、

{trans-3-(4-{[4-(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル、及び

{trans-3-(4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル

から選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩であり、

(b) 前記免疫調節薬は、サリドマイド、レナリドミド、アプレミラスト、リノミド、及びボマリドミドから選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩であり、

(c) 前記ステロイドは、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロキシコルチゾン、コルチゾン、デスオキシコルチコステロン、フルドロコルチゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾン、パラメタゾン、トリアムシノロン、フルメタゾン、フルオシノロン、フルオシノニド、フルプレドニゾロン、ハルシノニド、フルランドレノリド、メプレドニゾン、及びメドリゾンから選択されるか、または上述のものいずれかの医薬的に許容される塩である、前記方法。

[ 態様 2 ]

前記選択的 JAK1 阻害薬が、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 に記載の方法。

[ 態様 3 ]

前記選択的 JAK1 阻害薬が、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルのアジピン酸塩である、態様 1 に記載の方法。

[ 態様 4 ]

前記免疫調節薬が、サリドマイド、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 5 ]

10

20

30

40

50

前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 6 ]

前記免疫調節薬が、ポマリドミド、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 7 ]

前記免疫調節薬が、アプレミラスト、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 8 ]

前記ステロイドが、メチルプレドニゾロン、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

[ 態様 9 ]

前記ステロイドが、デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 10 ]

前記ステロイドが、プレドニゾン、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 11 ]

前記血液疾患が、慢性リンパ性白血病である、態様 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

[ 態様 12 ]

前記血液疾患が、非ホジキンリンパ腫である、態様 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 13 ]

前記非ホジキンリンパ腫が、B 細胞関連である、態様 12 に記載の方法。

[ 態様 14 ]

前記血液疾患が、多発性骨髄腫である、態様 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 15 ]

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性、または再発性難治性多発性骨髄腫である、態様 14 に記載の方法。

30

[ 態様 16 ]

前記血液疾患が、多発性骨髄腫であり、前記選択的 JAK 1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩であり、前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩であり、前記ステロイドが、メチルプレドニゾロンもしくはデキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 に記載の方法。

[ 態様 17 ]

前記血液疾患が、多発性骨髄腫であり、前記選択的 JAK 1 阻害薬が、{ 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル ] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩であり、前記免疫調節薬が、レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩であり、前記ステロイドが、デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩である、態様 1 に記載の方法。

40

[ 態様 18 ]

前記多発性骨髄腫が、再発性、難治性、または再発性難治性多発性骨髄腫である、態様 16 または 17 に記載の方法。

[ 態様 19 ]

50

前記選択的 JAK1 阻害薬が、遊離塩基基準で約 200 mg ~ 約 1200 mg の 1 日量で投与される、態様 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 20 ]

前記免疫調節薬が、遊離塩基基準で約 2.5 mg ~ 約 25 mg の 1 日量で投与される、態様 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 21 ]

前記ステロイドが、遊離塩基基準で約 20 mg ~ 約 60 mg の 1 日量で投与される、態様 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 22 ]

前記選択的 JAK1 阻害薬、前記免疫調節薬、及び前記ステロイド、またはその医薬的に許容される塩の周期的投与を含む、態様 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 23 ]

前記選択的 JAK1 阻害薬が、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目に、遊離塩基基準で約 200 mg ~ 約 1200 mg の 1 日量で投与される、態様 1 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 24 ]

前記選択的 JAK1 阻害薬が、1 つ以上の持続放出剤形として投与される、態様 1 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 25 ]

前記免疫調節薬が、28 日の治療周期において、1 ~ 21 日目に、遊離塩基基準で約 2.5 mg ~ 約 25 mg の 1 日量で投与される、態様 1 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 26 ]

前記ステロイドが、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目の間 1 日おきに、遊離塩基基準で約 20 mg ~ 約 60 mg の量で投与される、態様 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

[ 態様 27 ]

治療を必要とする患者における多発性骨髄腫の治療方法であって、前記患者に対して、(a) { 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目に、遊離塩基基準で 1 日量約 200 ~ 約 1200 mg、(b) レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 21 日目に、遊離塩基基準で 1 日量約 10 mg、及び (c) メチルプレドニゾン、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目の間 1 日おきに、遊離塩基基準で 1 日量約 40 mg 投与することを含む、前記方法。

[ 態様 28 ]

治療を必要とする患者における多発性骨髄腫の治療方法であって、前記患者に対して、(a) { 1 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [ 4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目に、遊離塩基基準で 1 日量約 200 ~ 約 1200 mg、(b) レナリドミド、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 21 日目に、遊離塩基基準で 1 日量約 10 mg、及び (c) デキサメタゾン、またはその医薬的に許容される塩を、28 日の治療周期において、1 ~ 28 日目に、遊離塩基基準で 1 日量約 2 mg ~ 約 20 mg 投与することを含む、前記方法。