

【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6年6月26日(2024.6.26)

【国際公開番号】WO2022/006129

【公表番号】特表2023-540664(P2023-540664A)

【公表日】令和5年9月26日(2023.9.26)

【年通号数】公開公報(特許)2023-181

【出願番号】特願2022-581404(P2022-581404)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

A 6 1 K 47/02(2006.01)

A 6 1 K 47/22(2006.01)

A 6 1 K 47/14(2017.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 47/32(2006.01)

A 6 1 K 9/10(2006.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

20

A 6 1 K 9/06(2006.01)

A 6 1 K 9/12(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 17/04(2006.01)

A 6 1 P 17/06(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/08(2006.01)

A 6 1 P 17/08(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 17/10(2006.01)

30

A 6 1 Q 19/00(2006.01)

A 6 1 K 8/49(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

40

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/12

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/08

50

A 6 1 P 17/08
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 17/10
 A 6 1 Q 19/00
 A 6 1 K 8/49

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月18日(2024.6.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

【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】

薬学的有効量の、以下：

N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)
 - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオ
 ロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

20

~~N - (1 - メチル - 3 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 -
 イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、~~

2 - (2 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - N - (3
 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - ((3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン -
 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 -
 トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カル
 ボキサミド、

30

~~N - (1 - メチル - 3 - ((3 S) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミ
 ノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、~~

2 - (2 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - (3
 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - ((メチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピロリ
 ジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2
 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4
 - カルボキサミド、

40

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - ((メチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピロリ
 ジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2
 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4
 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 - イソプロピル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ア
 ミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロ
 リジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 ,
 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール -

50

4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、及び

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容される塩

と、

1 つ以上の溶媒を含む溶媒系と、
酸化防止剤と

を含む、局所用組成物。

【請求項 2】

前記溶媒系が、ポリエーテル、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400）、ポリエーテルアルコール（例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル；Transcutol（登録商標）P）、エーテル、及びアルコール；例えば、PEG 400 及びジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標）P）から選択される 1 つ以上の溶媒を含む、請求項 1 に記載の局所用組成物。

【請求項 3】

前記溶媒系が、前記組成物の約 20 重量% ~ 約 70 重量%、又は前記組成物の約 35 重量% ~ 約 70 重量%、又は前記組成物の約 35 重量% ~ 約 50 重量%、又は前記組成物の約 40 重量% ~ 約 45 重量%、又は前記組成物の約 55 重量% ~ 約 65 重量%、又は前記組成物の約 40 重量%、約 45 重量%、約 50 重量%、約 55 重量%、若しくは約 60 重量%の量で PEG 400 を含む、請求項 1 又は 2 に記載の局所用組成物。

【請求項 4】

前記溶媒系が、前記組成物の約 10 重量% ~ 約 45 重量%、又は前記組成物の約 10 重量% ~ 約 20 重量%、又は前記組成物の約 20 重量% ~ 約 30 重量%、又は前記組成物の約 10 重量%、約 15 重量%、約 20 重量%、約 25 重量%、約 30 重量%、約 35 重量%、約 40 重量%、若しくは約 45 重量%の量でジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標）P）を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 5】

前記溶媒系が、1 つ以上の防腐剤、例えば、2 ~ 10 個の炭素原子を有するアルコール、例えば、ベンジルアルコール又はフェノキシエタノールを更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 6】

前記溶媒系が、前記組成物の約 0.01 重量% ~ 約 20 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 10 重量%、又は前記組成物の約 0.5 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量% ~ 約 3 重量%、又は前記組成物の約 2 重量%の量で 1 つ以上の防腐剤を

10

20

30

40

50

更に含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 7】

前記溶媒系が、前記組成物の約 50 重量% ~ 約 90 重量%、又は前記組成物の約 75 重量% ~ 約 90 重量%、又は前記組成物の約 80 重量% ~ 約 90 重量%、又は前記組成物の約 85 重量% ~ 約 90 重量%、又は前記組成物の約 55 重量% ~ 約 65 重量%、又は前記組成物の約 55 重量% ~ 約 60 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 8】

前記酸化防止剤が、ブチル化ヒドロキシルエン (BHT)、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、及び / 又はアルファトコフェロール (ビタミン E) のうちの 1 つ以上から選択され、前記組成物の総重量に基づいて約 0.001 重量% ~ 約 1 重量%、例えば、約 0.01 重量% ~ 約 1 重量%、例えば、約 0.2 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

10

【請求項 9】

非溶媒を更に含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 10】

前記非溶媒が、水、シリコン油 (例えば、ジメチコン 350)、又はそれらの混合物である、請求項 9 に記載の局所用組成物。

【請求項 11】

前記水が、前記組成物の約 5 重量% ~ 約 30 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 15 重量%、又は前記組成物の約 15 重量% ~ 約 25 重量%、又は前記組成物の約 10 重量%、若しくは約 15 重量%、若しくは約 20 重量%の量で存在し、前記シリコン油が、ジメチコン 350 であり、前記組成物の約 0.01 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 1.5 重量%、又は前記組成物の約 0.5 重量% ~ 約 1 重量%、又は前記組成物の約 0.75 重量%の量で存在する、請求項 10 に記載の局所用組成物。

20

【請求項 12】

架橋ポリアクリル酸及び非イオン性セルロースエーテル、例えば、Carbopol リマー及びヒドロキシプロピルセルロースのうちの一方又は両方、例えば、Carbopol 980 NF 及び HPC HF のうちの 1 つ以上から選択されるポリマーゲル化剤を更に含み、前記ゲル化剤が、前記組成物の 0.01 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 3 重量%、又は前記組成物の約 0.5 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 0.75 重量% ~ 約 1.25 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

30

【請求項 13】

皮膚調整剤、例えば、アジピン酸ジイソプロピル又はシリコン油、例えば、ジメチコン 350 を更に含み、前記皮膚調整剤が、前記組成物の 0.1 重量% ~ 約 15 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 15 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%、又は前記組成物の約 10 重量%の量で存在する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

40

【請求項 14】

皮膚軟化剤を更に含み、例えば、前記皮膚軟化剤が、前記組成物の 0.1 重量% ~ 約 15 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0.1 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 15 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%、又は前記組成物の約 10 重量%の量のトリグリセリド、例えば、中鎖トリグリセリド、例えば、Crodamol GTC C である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 15】

例えば、1 つ以上の C₁₄ - C₃₀ 脂肪アルコール、セルロース、アクリレートポリマ

50

ー若しくはクロスポリマー、又はカルボマー；例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Benecel E4M）、セトステアリルアルコール、ポロキサマー（Pluronic PF127）、カルボマー（例えば、カルボマー980、カルボマー1342、及びカルボマー940）、より具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、850, 000~1, 150, 000ダルトンの分子量を有するヒドロキシプロピルセルロースKlucel（登録商標）EF、GF、MF、及び/又はHF）、Pluronic PF127、カルボマー980、及び/又はカルボマー1342（Pemulen（登録商標）TR-1、TR-2、及び/又はCarbopol（登録商標）ETD 2020）；例えば、セトステアリルアルコールから選択される粘度向上剤を更に含み、前記粘度向上剤が、前記組成物の0.1重量%~約15重量%、又は前記組成物の約1重量%~約10重量%、又は前記組成物の約3重量%~約7重量%、又は前記組成物の約5重量%の量で存在する、請求項1~14のいずれか一項に記載の局所用組成物。

10

【請求項16】

界面活性剤を更に含み、例えば、前記界面活性剤が、ポリオキシエチレン脂肪エーテル；ノノキシル、ポリソルベート、ポリオキシレンアルコール、ポリオキシレン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、及びモノステアリン酸ソルビタンのうちの1つ以上；例えば、Brij S2又はBrij S20から選択され、前記界面活性剤が、前記組成物の0.1重量%~約15重量%、又は前記組成物の約1重量%~約5重量%、又は前記組成物の約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約7重量%、若しくは約10重量%の量で存在する、請求項1~15のいずれか一項に記載の局所用組成物。

20

【請求項17】

例えば、C₁₋₂₀アルコール（例えば、オレイルアルコール、セチルアルコール、オクチルドデカノール、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール）、飽和又は不飽和脂肪酸エステル、飽和又は不飽和脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪エーテル、ポリオキシレン脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、及び/又はジメチルイソソルビド；例えば、オレイルアルコール、セチルアルコール、オクチルドデカノール、セトステアリルアルコール、鉱油、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ヒドロキシステアリン酸エチルヘキシル、ステアレス-2（Brij S2）、ステアレス-20（Brij S20）、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、及び/又はジメチルイソソルビド；例えば、プロピレングリコール、オレイルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、及びミリスチン酸イソプロピルのうちの1つ以上；例えば、プロピレングリコールから選択される、追加の賦形剤を更に含み、浸透向上剤が、前記組成物の0.1重量%~約20重量%、又は前記組成物の約1重量%~約15重量%、又は前記組成物の約5重量%~約15重量%、又は前記組成物の約10重量%の量で存在する、請求項1~16のいずれか一項に記載の局所用組成物。

30

【請求項18】

クリーム、ローション、フォーム、水性ゲル、非水性ゲル、スプレー、又は軟膏（例えば、ポリエチレングリコールベースの軟膏）の形態にある、請求項1~17のいずれか一項に記載の局所用組成物。

40

【請求項19】

約3.5~約7.5、約4~約7、約4.5~約6.5、又は約5~約6.5、又は約5.5~6.5、又は約6の見かけのpHを有する、請求項1~18のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項20】

患者の皮膚に1日に3回、1日に2回、1日に1回、隔日、週に1回又は月に1回適用される、請求項1~19のいずれか一項に記載の局所用組成物。

50

【請求項 2 1】

炎症、例えば、酒さ、乾癬、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、じんましん、ヘルペス状皮膚炎、貨幣状湿疹、扁平苔癬、バラ色ひこう疹、皮膚狼瘡、にきび、皮膚のがん（例えば、皮膚T細胞リンパ腫）、又は汗疹を特徴とする皮膚科状態を患っている患者に投与される、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 2】

前記皮膚が、哺乳類の皮膚（例えば、ヒトの皮膚）である、請求項 2 0 に記載の局所用組成物。

【請求項 2 3】

水性ゲルであり、前記溶媒系が、PEG 400 及び Transcutol（登録商標）P を含み、PEG 400 / Transcutol（登録商標）P の w / w 比が、約 0.7 ~ 約 1.1、例えば、約 0.8 ~ 約 1.0、例えば、約 0.9 である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

10

【請求項 2 4】

非水性ゲルであり、前記溶媒系が、PEG 400 及び Transcutol（登録商標）P を含み、PEG 400 / Transcutol（登録商標）P の w / w 比が、約 2.2 ~ 約 2.6、例えば、約 2.3 ~ 約 2.5、例えば、約 2.4 である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 5】

クリームであり、前記溶媒系が、PEG 400 及び Transcutol（登録商標）P を含み、PEG 400 / Transcutol（登録商標）P の w / w 比が、約 2.6 ~ 約 3.2、例えば、約 2.7 ~ 約 3.1、例えば、約 2.9 である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

20

【請求項 2 6】

局所用組成物が、軟膏であり、前記溶媒系が、PEG 400 及び Transcutol（登録商標）P を含み、PEG 400 / Transcutol（登録商標）P の w / w 比が、約 3.5 ~ 約 4.5、例えば、約 3.8 ~ 約 4.2、例えば、約 4 である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 7】

対象における炎症性皮膚科障害を治療するための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

30

【請求項 2 8】

哺乳類の皮膚における炎症を低減するための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 9】

哺乳類の皮膚における炎症及び血管機能障害を低減するための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 3 0】

前記炎症性皮膚科障害が、酒さ、乾癬、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、じんましん、ヘルペス状皮膚炎、貨幣状湿疹、扁平苔癬、バラ色ひこう疹、皮膚狼瘡、にきび、皮膚のがん（例えば、皮膚T細胞リンパ腫）、又は汗疹である、請求項 2 7 に記載の局所用組成物。

40

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

更なる態様では、本開示は、哺乳類の皮膚における炎症及び血管機能障害を低減する方

50

法を提供し、方法は、哺乳類の皮膚に、治療有効量の、式 I、II（例えば、化合物 1 以降）、又は III（例えば、化合物 2 以降）の化合物である IRAK4 阻害剤を含む局所用組成物を、それを必要とする対象に局所投与することを含む。

[本発明 1001]

薬学的有効量の、以下：

N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

2 - (2 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - ((3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (1 - メチル - 3 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (1 - メチル - 3 - ((3 S) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - ((メチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 4 - ((メチルアミノ) メチル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 - イソプロピル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - (

10

20

30

40

50

(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、及び

N - (3 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル) - 1 - (オキサタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 - ((2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容される塩から選択される化合物と、

1つ以上の溶媒を含む溶媒系と、

酸化防止剤と

を含む、局所用組成物。

[本発明 1 0 0 2]

前記溶媒系が、ポリエーテル、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400）、ポリエーテルアルコール（例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル；Transcutol（登録商標）P）、エーテル、及びアルコール；例えば、PEG 400及びジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標）P）から選択される1つ以上の溶媒を含む、本発明 1 0 0 1の局所用組成物。

[本発明 1 0 0 3]

前記溶媒系が、前記組成物の約 2 0 重量% ~ 約 7 0 重量%、又は前記組成物の約 3 5 重量% ~ 約 7 0 重量%、又は前記組成物の約 3 5 重量% ~ 約 5 0 重量%、又は前記組成物の約 4 0 重量% ~ 約 4 5 重量%、又は前記組成物の約 5 5 重量% ~ 約 6 5 重量%、又は前記組成物の約 4 0 重量%、約 4 5 重量%、約 5 0 重量%、約 5 5 重量%、若しくは約 6 0 重量%の量でPEG 400を含む、本発明 1 0 0 1又は1 0 0 2の局所用組成物。

[本発明 1 0 0 4]

前記溶媒系が、前記組成物の約 1 0 重量% ~ 約 4 5 重量%、又は前記組成物の約 1 0 重量% ~ 約 2 0 重量%、又は前記組成物の約 2 0 重量% ~ 約 3 0 重量%、又は前記組成物の約 1 0 重量%、約 1 5 重量%、約 2 0 重量%、約 2 5 重量%、約 3 0 重量%、約 3 5 重量%、約 4 0 重量%、若しくは約 4 5 重量%の量でジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（登録商標）P）を含む、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 0 5]

前記溶媒系が、1つ以上の防腐剤、例えば、2 ~ 1 0 個の炭素原子を有するアルコール、例えば、ベンジルアルコール又はフェノキシエタノールを更に含む、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 0 6]

前記溶媒系が、前記組成物の約 0 . 0 1 重量% ~ 約 2 0 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 1 0 重量%、又は前記組成物の約 0 . 5 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量% ~ 約 3 重量%、又は前記組成物の約 2 重量%の量で1つ以上の防腐剤を更に含む、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 0 7]

前記溶媒系が、前記組成物の約 5 0 重量% ~ 約 9 0 重量%、又は前記組成物の約 7 5 重量% ~ 約 9 0 重量%、又は前記組成物の約 8 0 重量% ~ 約 9 0 重量%、又は前記組成物の約 8 5 重量% ~ 約 9 0 重量%、又は前記組成物の約 5 5 重量% ~ 約 6 5 重量%、又は前記組成物の約 5 5 重量% ~ 約 6 0 重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 0 8]

前記酸化防止剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、及び/又はアルファトコフェロール（ビタミンE）のうちの1つ以上から選択され、前記組成物の総重量に基づいて約 0 . 0 0 1 重量% ~ 約 1 重量%、例えば、約 0 . 0 1 重量% ~ 約 1 重量%、例えば、約 0 . 2 重量%の量で存

10

20

30

40

50

在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 0 9]

非溶媒を更に含む、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 1 0]

前記非溶媒が、水、シリコン油（例えば、ジメチコン 3 5 0）、又はそれらの混合物である、本発明 1 0 0 9 の局所用組成物。

[本発明 1 0 1 1]

前記水が、前記組成物の約 5 重量% ~ 約 3 0 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 1 5 重量% ~ 約 2 5 重量%、又は前記組成物の約 1 0 重量%、若しくは約 1 5 重量%、若しくは約 2 0 重量%の量で存在し、前記シリコン油が、ジメチコン 3 5 0 であり、前記組成物の約 0 . 0 1 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 1 . 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 5 重量% ~ 約 1 重量%、又は前記組成物の約 0 . 7 5 % 重量%の量で存在する、本発明 1 0 1 0 の局所用組成物。

10

[本発明 1 0 1 2]

前記組成物が、架橋ポリアクリル酸及び非イオン性セルロースエーテル、例えば、Carbopol ポリマー及びヒドロキシプロピルセルロースのうち的一方又は両方、例えば、Carbopol 9 8 0 N F 及び H P C H F のうちの 1 つ以上から選択されるポリマーゲル化剤を更に含み、前記ゲル化剤が、前記組成物の 0 . 0 1 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 3 重量%、又は前記組成物の約 0 . 5 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 0 . 7 5 重量% ~ 約 1 . 2 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

20

[本発明 1 0 1 3]

皮膚調整剤、例えば、アジピン酸ジイソプロピル又はシリコン油、例えば、ジメチコン 3 5 0 を更に含み、前記皮膚調整剤が、前記組成物の 0 . 1 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%、又は前記組成物の約 1 0 重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 1 4]

皮膚軟化剤を更に含み、例えば、前記皮膚軟化剤が、前記組成物の 0 . 1 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 5 重量%、又は前記組成物の約 0 . 1 重量% ~ 約 2 重量%、又は前記組成物の約 5 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量%、又は前記組成物の約 1 0 重量%の量のトリグリセリド、例えば、中鎖トリグリセリド、例えば、Crodamol G T C C である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

30

[本発明 1 0 1 5]

例えば、1 つ以上の C₁₄ - C₃₀ 脂肪アルコール、セルロース、アクリレートポリマー若しくはクロスポリマー、又はカルボマー；例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Benece E 4 M）、セトステアリルアルコール、ポロキサマー（Pluronic PF 1 2 7）、カルボマー（例えば、カルボマー 9 8 0、カルボマー 1 3 4 2、及びカルボマー 9 4 0）、より具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、8 5 0, 0 0 0 ~ 1, 1 5 0, 0 0 0 ダルトンの分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース Klucel（登録商標）E F、G F、M F、及び / 又は H F）、Pluronic PF 1 2 7、カルボマー 9 8 0、及び / 又はカルボマー 1 3 4 2（Pemulen（登録商標）T R - 1、T R - 2、及び / 又は Carbopol（登録商標）E T D 2 0 2 0）；例えば、セトステアリルアルコールから選択される粘度向上剤を更に含み、前記粘度向上剤が、前記組成物の 0 . 1 重量% ~ 約 1 5 重量%、又は前記組成物の約 1 重量% ~ 約 1 0 重量%、又は前記組成物の約 3 重量% ~ 約 7 重量%、又は前記組成物の約 5 重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

40

[本発明 1 0 1 6]

50

界面活性剤を更に含み、例えば、前記界面活性剤が、ポリオキシエチレン脂肪エーテル；ノノキシノール、ポリソルベート、ポリオキシレンアルコール、ポリオキシレン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、及びモノステアリン酸ソルビタンのうちの1つ以上；例えば、B r i j S 2又はB r i j S 20から選択され、前記界面活性剤が、前記組成物の0.1重量%～約15重量%、又は前記組成物の約1重量%～約5重量%、又は前記組成物の約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約7重量%、若しくは約10重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1017]

例えば、C₁₋₂₀アルカノール（例えば、オレイルアルコール、セチルアルコール、オクチルドデカノール、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール）、飽和又は不飽和脂肪酸エステル、飽和又は不飽和脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪エーテル、ポリオキシレン脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、及び/又はジメチルイソソルビド；例えば、オレイルアルコール、セチルアルコール、オクチルドデカノール、セトステアリルアルコール、鉱油、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、ヒドロキシステアリン酸エチルヘキシル、ステアレス-2（B r i j S 2）、ステアレス-20（B r i j S 20）、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、及び/又はジメチルイソソルビド；例えば、プロピレングリコール、オレイルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、及びミリスチン酸イソプロピルのうちの1つ以上；例えば、プロピレングリコールから選択される、追加の賦形剤を更に含み、浸透向上剤が、前記組成物の0.1重量%～約20重量%、又は前記組成物の約1重量%～約15重量%、又は前記組成物の約5重量%～約15重量%、又は前記組成物の約10重量%の量で存在する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1018]

クリーム、ローション、フォーム、水性ゲル、非水性ゲル、スプレー、又は軟膏（例えば、ポリエチレングリコールベースの軟膏）の形態にある、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1019]

約3.5～約7.5、約4～約7、約4.5～約6.5、又は約5～約6.5、又は約5.5～6.5、又は約6の見かけのpHを有する、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1020]

前記組成物が、患者の皮膚に1日に3回、1日に2回、1日に1回、隔日、週に1回又は月に1回適用される、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1021]

炎症、例えば、酒さ、乾癬、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、じんましん、ヘルペス状皮膚炎、貨幣状湿疹、扁平苔癬、バラ色ひこう疹、皮膚狼瘡、にきび、皮膚のがん（例えば、皮膚T細胞リンパ腫）、又は汗疹を特徴とする皮膚科状態を患っている患者に投与される、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1022]

前記皮膚が、哺乳類の皮膚（例えば、ヒトの皮膚）である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1023]

前記局所用組成物が、水性ゲルであり、前記溶媒系が、PEG 400及びTranscutol（登録商標）Pを含み、PEG 400/Transcutol（登録商標）Pのw/w比が、約0.7～約1.1、例えば、約0.8～約1.0、例えば、約0.9である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明1024]

前記局所用組成物が、非水性ゲルであり、前記溶媒系が、PEG 400及びTran

10

20

30

40

50

s c u t o l (登録商標) P を含み、P E G 4 0 0 / T r a n s c u t o l (登録商標) P の w / w 比が、約 2 . 2 ~ 約 2 . 6、例えば、約 2 . 3 ~ 約 2 . 5、例えば、約 2 . 4 である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 2 5]

前記局所用組成物が、クリームであり、前記溶媒系が、P E G 4 0 0 及び T r a n s c u t o l (登録商標) P を含み、P E G 4 0 0 / T r a n s c u t o l (登録商標) P の w / w 比が、約 2 . 6 ~ 約 3 . 2、例えば、約 2 . 7 ~ 約 3 . 1、例えば、約 2 . 9 である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 2 6]

前記局所用組成物が、軟膏であり、前記溶媒系が、P E G 4 0 0 及び T r a n s c u t o l (登録商標) P を含み、P E G 4 0 0 / T r a n s c u t o l (登録商標) P の w / w 比が、約 3 . 5 ~ 約 4 . 5、例えば、約 3 . 8 ~ 約 4 . 2、例えば、約 4 である、先行本発明のいずれかの局所用組成物。

[本発明 1 0 2 7]

炎症性皮膚科障害を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、先行本発明のいずれかの局所用組成物を局所投与することを含む、方法。

[本発明 1 0 2 8]

哺乳類の皮膚における炎症を低減するための方法であって、前記哺乳類の皮膚に、有効量の本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 6 のいずれかの局所用組成物を局所投与することを含む、方法。

[本発明 1 0 2 9]

哺乳類の皮膚における炎症及び血管機能障害を低減する方法であって、前記哺乳類の皮膚に、有効量の本発明 1 0 0 1 ~ 1 0 2 6 のいずれかの局所用組成物を局所投与することを含む、方法。

[本発明 1 0 3 0]

前記炎症性皮膚科障害が、酒さ、乾癬、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、じんましん、ヘルペス状皮膚炎、貨幣状湿疹、扁平苔癬、バラ色ひこり疹、皮膚狼瘡、にきび、皮膚のがん(例えば、皮膚 T 細胞リンパ腫)、又は汗疹である、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 2 9 のいずれかの方法。

10

20

30

40

50