

【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1月27日(2022.1.27)

【国際公開番号】WO2019/191684

【公表番号】特表2021-519775(P2021-519775A)

【公表日】令和3年8月12日(2021.8.12)

【出願番号】特願2020-552787(P2020-552787)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519(2006.01)

10

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 17/10(2006.01)

A 6 1 K 31/573(2006.01)

A 6 1 K 31/232(2006.01)

A 6 1 K 31/202(2006.01)

A 6 1 K 31/65(2006.01)

A 6 1 K 31/7028(2006.01)

A 6 1 K 31/505(2006.01)

20

A 6 1 K 31/7048(2006.01)

A 6 1 K 31/4164(2006.01)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/145(2006.01)

A 6 1 K 31/58(2006.01)

A 6 1 K 31/57(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/13(2006.01)

A 6 1 K 31/343(2006.01)

30

A 6 1 K 31/568(2006.01)

A 6 1 K 31/155(2006.01)

A 6 1 K 31/192(2006.01)

A 6 1 K 31/194(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/10

40

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/232

A 6 1 K 31/202

A 6 1 K 31/65

A 6 1 K 31/7028

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4709

50

A 6 1 K 31/145
 A 6 1 K 31/58
 A 6 1 K 31/57
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 38/13
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/568
 A 6 1 K 31/155
 A 6 1 K 31/192
 A 6 1 K 31/194

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月18日(2022.1.18)

【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】

20

ＪＡＫ１及び／もしくはＪＡＫ２を阻害する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、化膿性汗腺炎を治療するための医薬組成物であって、前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、

ルキソリチニブ；

1つまたは複数の水素原子が重水素原子で置き換えられているルキソリチニブ；

{ 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 - 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 - (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] - 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、またはその一水和物；

40

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 -

50

- イル) - 1H - 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 ;
- [trans - 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] - 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 ;
- { trans - 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 - (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 - (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 - (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 ;
- 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 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - 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 - (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 - 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 - (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 } - 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 ;
- 5 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - (1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1H - 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 - (cis - 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 - (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 - [(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 - (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 - (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 - (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 - { [(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;

{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;

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩である、医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、JAK3及びTYK2よりもJAK1及びJAK2に対して選択的である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩がルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、1つまたは複数の水素原子が重水素原子で置き換えられているルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記化合物の薬学的に許容される塩がルキソリチニブリン酸塩である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、JAK2、JAK3、及びTYK2よりもJAK1に対して選択的である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、{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、またはその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、{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}アセトニトリルアジピン酸塩である、請求項7に記載の医薬組成物。

【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、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、またはその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記化合物の薬学的に許容される塩が、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ピピラゾール-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]ベンズアミドリン酸塩である、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、((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-2-イル)アセトニトリル、またはその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

前記化合物が、((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-2-イル)アセトニトリル水合物である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、遊離塩基に基づいて、15、30、60、または90mgの投与量で投与される、請求項7～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

追加の治療薬をさらに含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 15】

前記追加の治療薬が、抗生物質、レチノイド、コルチコステロイド、抗TNF-アルファ剤、または免疫抑制剤である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記抗生物質が、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、エリスロマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、モキシフロキサシン、ダブソン、またはそれらの組み合わせである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記レチノイドが、エトレチナート、アシトレチン、またはイソトレチノインである、請求項15に記載の医薬組成物。

30

【請求項 18】

前記コルチコステロイドがトリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロンである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記抗TNF-アルファ剤がインフリキシマブ、エタネルセプト、またはアダリムマブである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記免疫抑制剤がメトトレキサート、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、またはミコフェノール酸ナトリウムである、請求項15に記載の医薬組成物。

40

【請求項 21】

前記追加の治療薬が、フィナステリド、メトホルミン、アダパレン、またはアゼライン酸である、請求項14に記載の方法医薬組成物。

【請求項 22】

局所投与用である、請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

経口投与用である、請求項1～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

50

—H i S C R (化膿性汗腺炎の臨床反応) における 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、または 5 0 % の改善をもたらす、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 3】

いくつかの実施形態では、化合物は、((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-水和物である。 10

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 1】

本明細書に記載される方法は、J A K 1 及び / または J A K 2 の阻害剤である化合物または塩を利用する。いくつかの実施形態では、化合物は：

ルキソリチニブ； 20

1 つまたは複数の水素原子が重水素原子で置き換えられているルキソリチニブ；

{ 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；

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 } - 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；

[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； 30

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；

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； 40

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；

[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 50

- 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;
 {trans-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-(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-(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-(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;
 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-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-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-(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-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-(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}-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-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-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-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-(cis-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-(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-[(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-(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-(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-(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-{[(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;

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;

{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;

10

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩、である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0171

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0171】

本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなる。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。本出願において引用される全ての特許、特許出願及び特許公開を含む各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

また、本願は、以下の態様も包含する。

〔態様1〕

治療を必要とする患者における化膿性汗腺炎を治療する方法であって、治療有効量のJAK1及び/またはJAK2を阻害する化合物、あるいはその薬学的に許容される塩を前記患者に投与することを含み、前記化合物が、

ルキソリチニブ;

1つまたは複数の水素原子が重水素原子で置き換えられているルキソリチニブ;

{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;

30

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;

[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;

40

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

50

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 ;

10

{ 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 ;

20

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 ;

30

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) 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 ;

40

{ 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 ;

{ 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

50

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;

10

{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;

{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;

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩、である、前記方法。

20

[態様 2]

前記化合物または塩が、JAK3及びTYK2よりもJAK1及びJAK2に対して選択的である、態様1に記載の方法。

[態様 3]

前記化合物がルキソリチニブ、またはその薬学的に許容される塩である、態様2に記載の方法。

[態様 4]

前記化合物がルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩であり、1つまたは複数の水素原子が重水素原子で置き換えられている、態様3に記載の方法。

[態様 5]

前記塩がルキソリチニブリン酸塩である、態様3に記載の方法。

30

[態様 6]

前記化合物または塩が、JAK2、JAK3、及びTYK2よりもJAK1に対して選択的である、態様1に記載の方法。

[態様 7]

前記化合物が、{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、またはその薬学的に許容される塩である、態様6に記載の方法。

[態様 8]

前記塩が、{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}アセトニトリルアジピン酸塩である、態様7に記載の方法。

40

[態様 9]

前記化合物が、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、またはその薬学的に許容される塩である、態様6に記載の方法。

[態様 10]

50

前記塩が、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] ベンズアミドリン酸塩である、態様 9 に記載の方法。

[態様 1 1]

前記化合物が、((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、またはその薬学的に許容される塩である、態様 6 に記載の方法。

[態様 1 2]

前記化合物が、((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) アセトニトリル水合物である、態様 6 に記載の方法。

[態様 1 3]

前記化合物または塩が、遊離塩基に基づいて、15、30、60、または90 mg の投与量で投与される、態様 7 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

[態様 1 4]

追加の治療薬を投与することをさらに含む、態様 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

[態様 1 5]

前記追加の治療薬が、抗生物質、レチノイド、コルチコステロイド、抗 TNF - アルファ剤、または免疫抑制剤である、態様 14 に記載の方法。

[態様 1 6]

前記抗生物質が、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、トリメトプリム - スルファメトキサゾール、エリスロマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、モキシフロキサシン、ダブソン、またはそれらの組み合わせである、態様 15 に記載の方法。

[態様 1 7]

前記レチノイドが、エトレチナート、アシトレチン、またはイソトレチノインである、態様 15 に記載の方法。

[態様 1 8]

前記コルチコステロイドがトリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロンである、態様 15 に記載の方法。

[態様 1 9]

前記抗 TNF - アルファ剤がインフリキシマブ、エタネルセプト、またはアダリムマブである、態様 15 に記載の方法。

[態様 2 0]

前記免疫抑制剤がメトトレキサート、シクロスポリン A、ミコフェノール酸モフェチル、またはミコフェノール酸ナトリウムである、態様 15 に記載の方法。

[態様 2 1]

前記追加の治療薬が、フィナステリド、メトホルミン、アダパレン、またはアゼライン酸である、態様 14 に記載の方法。

[態様 2 2]

前記化合物または塩を投与することが局所的である、態様 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

[態様 2 3]

前記化合物または塩を投与することが経口である、態様 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

[態様 2 4]

前記方法が、H i S C R (化膿性汗腺炎の臨床反応) における 10 %、20 %、30 %

10

20

30

40

50

、 40%、または50%の改善をもたらす、態様1～23のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50