

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-531188

(P2024-531188A)

(43)公表日 令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)

(21)出願番号	特願2024-508384(P2024-508384)	(71)出願人	321010601
(86)(22)出願日	令和4年8月11日(2022.8.11)		サン ファーマシューティカル インダストリーズ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年4月5日(2024.4.5)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 08540 プリンストン, インディペンデンス ウェイ 2
(86)国際出願番号	PCT/US2022/040115	(74)代理人	100114188
(87)国際公開番号	WO2023/018904		弁理士 小野 誠
(87)国際公開日	令和5年2月16日(2023.2.16)	(74)代理人	100119253
(31)優先権主張番号	63/232,107		弁理士 金山 賢教
(32)優先日	令和3年8月11日(2021.8.11)	(74)代理人	100124855
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 坪倉 道明
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100129713
	最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 重森 一輝
		(74)代理人	100137213
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 重水素化 J A K 阻害剤による脱毛障害の治療

(57)【要約】

J A K 阻害応答状態(脱毛障害など)の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、ヒト対象に、治療有効量の化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けており、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない、方法。

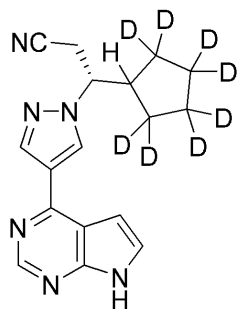
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

JAK 阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 1】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記ヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、

(i) 前記対象が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けており、

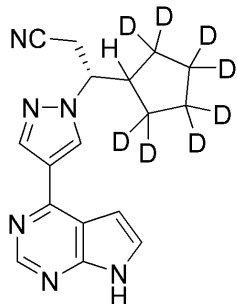
(ii) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4 阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

20

【請求項 2】

JAK 阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 2】



化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記ヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、

(iii) 前記対象が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けていると判断され、

(iv) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4 阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

40

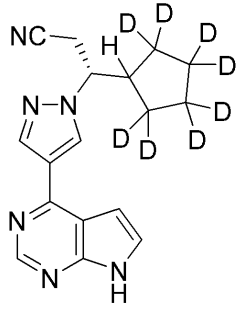
【請求項 3】

JAK 阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、前記患者が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けているかどうかに関連する情報を受信する工程と、

以下の構造式によって表される化合物 (I) :

50

【化 3】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記ヒト対象に投与する工程と、を含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、

化合物 (I)

(i) 前記情報は、前記対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていることを示し、

(ii) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

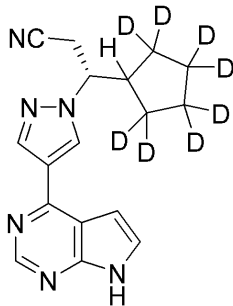
20

【請求項 4】

JAK阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、前記ヒト対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていることに基づき、前記ヒト対象を選択する工程と、

以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 4】



化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記選択されたヒト対象に投与する工程と、を含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、

40

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

【請求項 5】

JAK阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、

前記対象から血液サンプルを取得する工程と、

前記血液サンプル中のCYP3A4阻害剤の投与前レベルを決定する工程と、

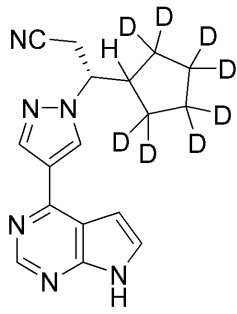
治療有効量の化合物を前記対象に投与する工程であって、前記血液サンプル中の前記CYP3A4阻害剤の前記投与前レベルが、前記対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を

50

受けていることを示す、投与する工程と、を含み、

前記化合物が、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 5】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩であり、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、

化合物 (I)

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4 阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

20

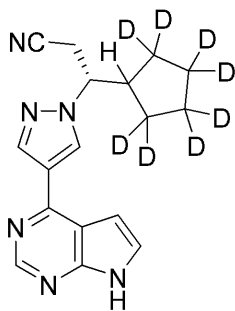
【請求項 6】

JAK 阻害応答状態の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、

(i i i) 前記ヒト対象が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けているかどうか決定することと、

(i v) 前記対象が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けている場合、治療有効量の化合物 (I) を前記ヒト対象に投与することであって、化合物 (I) は以下の構造式によって表され :

【化 6】



化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩を投与することと、を含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、

化合物 (I)

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、CYP3A4 阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

40

【請求項 7】

前記 JAK 阻害応答状態が脱毛障害である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 8】

50

前記脱毛障害が円形脱毛症である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、一日約 8 m g ~ 約 3 2 m g の範囲の量で投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、約 1 6 m g / 日、または約 2 4 m g / 日で投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記約 1 6 m g / 日は、約 8 m g として一日二回投与され、前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩の前記約 2 4 m g / 日は、約 1 2 m g として一日二回投与される、請求項 1 0 に記載の方法。

10

【請求項 1 2】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、錠剤である医薬製剤で投与される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、前記ヒト対象に少なくとも 2 4 週間投与される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 5】

化合物 (I) において、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 9 7 % の重水素の組み込みを有する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記ヒト対象の S A L T スコアが、治療後に 2 0 以下である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 C Y P 3 A 4 阻害剤が強力な C Y P 3 A 4 阻害剤である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 C Y P 3 A 4 阻害剤が、ボセプレビル、コピシスタット、ダノプレビル+リトナビル、エルビテグラビル+リトナビル、グレープフルーツジュース、インジナビル+リトナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル+リトナビル、パリタプレビル+リトナビル+ (オムピタスビルおよび / またはダサブビル)、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル+リトナビル、テラプレビル、チプラナビル+リトナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、イデラリシブ、ネファゾドン、およびネルフィナビルから選択される、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

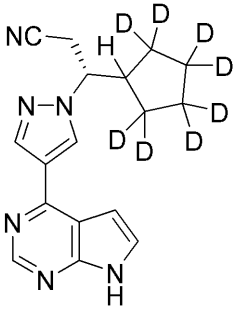
前記 C Y P 3 A 4 阻害剤の前記投与の中断を必要としない、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 2 0】

脱毛障害の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法であって、前記ヒト対象は強力な C Y P 3 A 4 2 5 阻害剤を併用投与され、前記方法は、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 7】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記ヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、化合物 (I)

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量が、前記強力なCYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、前記対象に投与されるであろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記治療有効量と比較して減少しない、方法。

【請求項 2 1】

前記脱毛障害が円形脱毛症である、請求項 2 0 に記載の方法。

20

【請求項 2 2】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、一日約8mg～約32mgの範囲の量で投与される、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、約16mg/日、または約24mg/日で投与される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の前記約16mg/日は、約8mgとして一日二回投与され、前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩の前記約24mg/日は、約12mgとして一日二回投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

30

【請求項 2 5】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、請求項 2 0 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、錠剤である医薬製剤で投与される、請求項 2 0 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩が、前記ヒト対象に少なくとも24週間投与される、請求項 2 0 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

化合物 (I) において、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも97%の重水素の組み込みを有する、請求項 2 0 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記ヒト対象のSALTスコアが、治療後に20以下である、請求項 2 0 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記CYP3A4阻害剤の前記投与の中断を必要としない、請求項 2 0 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年8月11日に提出された米国仮特許出願第63/232107号の利益を主張する。上記出願の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

患者は、複数の薬剤を一度に摂取することが多く、これは薬物間相互作用を生じさせる可能性がある。薬物間相互作用は、二つ以上の薬物が両方とも同じ代謝酵素と相互作用し、投与された薬物への総曝露を変化させ、追加的またはより重度の副作用を生成する場合に発生する。薬物間相互作用はまた、一つの薬物が第二の薬物を代謝する酵素を阻害し、それによって血流中の第二の薬物の濃度を増加させ、副作用のリスクの増加につながる

10

【 0 0 0 3 】

FDAによると、予想外または認識されていない薬物間相互作用は、処方薬に関連する罹患および死亡の重要な原因である。FDAは、薬物間相互作用試験の実施に関するガイドラインを定めており、薬物ラベル付けを支援し、薬物間相互作用によって引き起こされる有害事象を制限している。CYP450酵素によって代謝される薬物については、FDAは薬物間相互作用に関する臨床試験を実施するための酵素による阻害剤のリストを提供する。ケトコナゾールおよびイトラコナゾールは、薬物間相互作用の試験に使用する強力なCYP3A4阻害剤の一つである。

20

【 0 0 0 4 】

ルキソリチニブリン酸塩は、ヘテロアリアル置換ピロロ[2,3-d]ピリミジンであり、3(R)-シクロペンチル-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]プロパンニトリルリン酸塩としても知られ、(R)-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)-3-シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩としても知られ、ヤヌス関連キナーゼ(JAK)JAK1およびJAK2を阻害する。これらのキナーゼは、造血および免疫機能に重要な多数のサイトカインおよび成長因子のシグナル伝達を媒介する。JAKシグナル伝達は、サイトカイン受容体へのSTAT(シグナル伝達物質および転写活性化因子)の動員、活性化、およびその後のSTATの核への局在化を伴い、遺伝子発現の調節につながる。

30

【 0 0 0 5 】

ルキソリチニブリン酸塩は、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症後骨髄線維症、および本態性血小板血症後骨髄線維症を含む、中リスクまたは高リスク骨髄線維症を有する患者の治療のために現在承認されている。ルキソリチニブリン酸塩も、追加の状態の治療のために現在臨床試験中である。

【 0 0 0 6 】

ルキソリチニブは、強力なCYP3A4阻害剤との薬物間相互作用が知られている。これらの相互作用は、ルキソリチニブの処方情報が、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル/リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、およびポリコナゾールを含む強力なCYP3A4阻害剤との併用投与のために用量修正を必要とするほどに深刻である。

40

【 0 0 0 7 】

ルキソリチニブの処方情報は、健康なボランティアにおける薬物間相互作用試験を記載し、対象は、ケトコナゾールの摂取前後にルキソリチニブを投与された。本試験では、1日目に10mgのルキソリチニブの単回投与、2~4日目に200mgのケトコナゾールを一日二回、および5日目に10mgのルキソリチニブ+200mgのケトコナゾールを投与した。ルキソリチニブをケトコナゾールと併用した結果として、ルキソリチニブのC_{max}は33%増加し、AUCは91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に

50

増加した。これらの変化は有意であり、強力な CYP3A4 阻害剤とのルキソリチニブの併用投与に関するラベルの注意を正当化する。

【0008】

ルキソリチニブの有益な活性にもかかわらず、JAK1 および JAK2 を阻害するが、CYP3A4 阻害剤の併用投与による悪影響を受けない新しい化合物が引き続き必要とされている。

【発明の概要】

【0009】

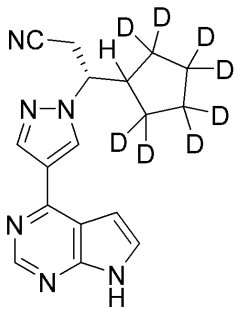
(R)-3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シクロペンチル-2,2,3,3,4,4,5,5-d₈)プロパンニトリル、または D₈-ルキソリチニブ)とも呼ばれ、円形脱毛症などの脱毛障害を含む JAK 阻害応答状態の治療に有用である化合物 (I) は、強力な CYP3A4 阻害剤と同時投与された場合、予想外にも治療の用量調節または中断を必要としないことが見いだされた。

10

【0010】

第一の実施形態では、本発明は、JAK 阻害応答状態 (脱毛障害など) の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法に関し、本方法は、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化1】



20

化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をヒト対象に投与することを含み、化合物 (I)

重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、

(i) 対象が CYP3A4 阻害剤の併用投与を受けており、

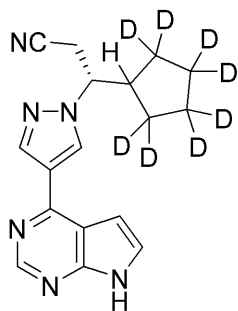
(ii) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、CYP3A4 阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

【0011】

第二の実施形態では、本発明は、JAK 阻害応答状態 (脱毛障害など) の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法に関し、本方法は、以下の構造式によって表される化合物 (I) :

40

【化 2】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、
化合物 (I)

(i) 対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていると判断され、

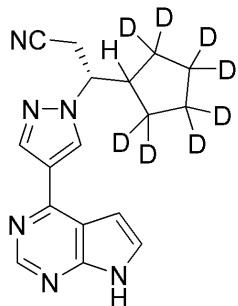
(ii) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

20

【0012】

第三の実施形態では、本発明は、JAK阻害応答状態（脱毛障害など）の治療を必要とするヒト対象においてこれを治療する方法に関し、本方法は、患者がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けているかどうかに関連する情報を受け取る工程と、
以下の構造式によって表される化合物 (I) :

【化 3】



化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、
化合物 (I)

(i) 情報は、対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていることを示し、

(ii) 化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

40

【0013】

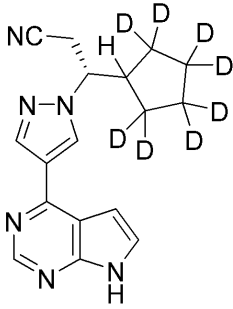
第四の実施形態では、本発明は、JAK阻害応答状態（脱毛障害など）の治療を必要とするヒト対象においてこれを治療する方法に関し、本方法は、以下の工程 :

ヒト対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていることに基づき、ヒト対象を選択する工程と、

以下の構造式によって表される化合物 (I) :

50

【化 4】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を選択されたヒト対象に投与する工程と、
 を含み、重水素として明確に指定された各位置は、重水素の少なくとも95%の組み込み
 を有し、治療有効量の化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、CYP3A4
 阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物(I)、またはその
 薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

化合物 (I)

【0014】

第五の実施形態では、本発明は、JAK阻害応答状態(脱毛障害など)の治療を必要と
 するヒト対象においてこれを治療する方法に関し、本方法は、以下の工程：

20

対象から血液サンプルを取得する工程と、

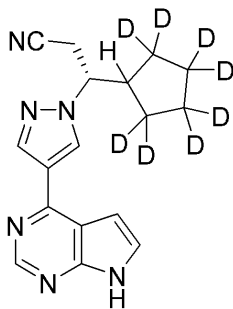
血液サンプル中のCYP3A4阻害剤の投与前レベル(すなわち、化合物(I)の投与
 前)を決定する工程と、

治療有効量の化合物を対象に投与する工程と、を含み、

血液サンプル中のCYP3A4阻害剤の投与前レベルが、対象がCYP3A4阻害剤の
 併用投与を受けていることを示し、

化合物は、以下の構造式によって表される化合物(I)：

【化 5】



化合物 (I)

30

またはその薬学的に許容可能な塩であり、重水素として明確に指定された各位置が、少
 なくとも95%の重水素の組み込みを有し、
 化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、CYP3A4阻害剤の
 併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物(I)、またはその薬学的に
 許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

40

【0015】

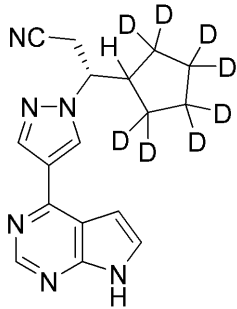
第六の実施形態では、本発明は、JAK阻害応答状態(脱毛障害など)の治療を必要と
 するヒト対象においてこれを治療する方法に関し、本方法は：

(i) ヒト対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けているかどうか決定することと

50

(i i) 対象が C Y P 3 A 4 阻害剤の併用投与を受けている場合、治療有効量の化合物 (I) をヒト対象に投与することによって、化合物 (I) は以下の構造式によって表され :

【化 6】



化合物 (I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩を投与することと、を含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも 95% の重水素の組み込みを有し、化合物 (I)

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、C Y P 3 A 4 阻害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

20

【0016】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第一の態様では、J A K 阻害応答状態は、円形脱毛症である脱毛障害である。

【0017】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第二の態様、またはその第一の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日当たり約 8 m g ~ 約 3 2 m g の範囲内の量で投与される。

【0018】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第三の態様、またはその第一もしくは第二の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、約 1 6 m g / 日、または約 2 4 m g / 日で投与される。

30

【0019】

第一から六の実施形態のいずれか一つについて、第四の態様、またはその第一、第二、もしくは第三の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の約 1 6 m g / 日は、約 8 m g として一日二回投与され、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の約 2 4 m g / 日は、約 1 2 m g として一日二回投与される。

【0020】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第五の態様、またはその第一もしくは第二の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の約 8 m g / 日は、約 8 m g で一日一回、または 4 m g で一日二回投与される。

40

【0021】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第六の態様、またはその第一、第二、第三、第四、もしくは第五の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。

【0022】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第七の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、もしくは第六の態様では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で投与される。

50

【0023】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第八の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、もしくは第七の態様では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも24週間ヒト対象に投与される。

【0024】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第九の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、もしくは第八の態様では、化合物(I)において、重水素として明確に指定された各位置は、少なくとも97%の重水素の組み込みを有する。

【0025】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第十の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、もしくは第九の態様では、ヒト対象のSALTスコアは、治療後、20以下である。 10

【0026】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第十一の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、もしくは第十の態様では、CYP3A4阻害剤は強力なCYP3A4阻害剤である。

【0027】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第十二の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、もしくは第十の態様では、CYP3A4阻害剤は、ボセプレビル、コピシタット、ダノプレビル+リトナビル、エルビテグラビル+リトナビル、グレープフルーツジュース、インジナビル+リトナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル+リトナビル、パリタプレビル+リトナビル+(オムピタスビルおよび/またはダサブビル)、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル+リトナビル、テラプレビル、チプラナビル+リトナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、イデラリシブ、ネファゾドン、およびネルフィナビルから選択される。 20

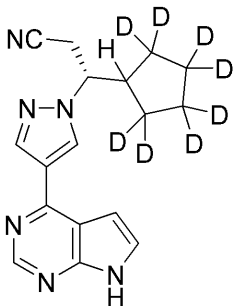
【0028】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第十三の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、もしくは第十二の態様では、CYP3A4阻害剤の投与を中断する必要はない。 30

【0029】

第七の実施形態では、本発明は、脱毛障害の治療を必要とするヒト対象においてそれを行う方法に関し、ヒト対象は強力なCYP3A4阻害剤を併用投与され、本方法は、以下の構造式によって表される化合物(I)：

【化7】



化合物(I)

またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量をヒト対象に投与することを含み、重水素として明確に指定された各位置が、少なくとも95%の重水素の組み込みを有し、化合物(I)

化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量が、強力なCYP3A4阻 50

害剤の併用投与の非存在下で、対象に投与される、であろう化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない。

【0030】

第七の実施形態の第一の態様では、脱毛障害は円形脱毛症である。

【0031】

第七の実施形態の第二の態様、またはその第一の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日当たり約8mg～約32mgの範囲内の量で投与される。

【0032】

第七の実施形態の第三の態様、またはその第一もしくは第二の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、約16mg/日、または約24mg/日で投与される。 10

【0033】

第七の実施形態の第四の態様、またはその第一、第二、もしくは第三の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の約16mg/日は、約8mgとして一日二回投与され、化合物またはその薬学的に許容可能な塩の約24mg/日は、約12mgとして一日二回投与される。

【0034】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第五の態様、またはその第一もしくは第二の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の約8mg/日は、約8mgで一日一回、または4mgで一日二回投与される。 20

【0035】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第六の態様、またはその第一、第二、第三、第四、もしくは第五の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。

【0036】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第七の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、もしくは第六の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で投与される。

【0037】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第八の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、もしくは第七の態様では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも24週間ヒト対象に投与される。 30

【0038】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第九の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、もしくは第八の態様では、化合物（I）において、重水素として明確に指定された各位置は、少なくとも97%の重水素の組み込みを有する。

【0039】

第一から第六の実施形態のいずれか一つについて、第十の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、もしくは第九の態様では、ヒト対象のSALTスコアは、治療後、20以下である。 40

【0040】

第七の実施形態の第十一の態様、またはその第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、もしくは第十の態様では、CYP3A4阻害剤の投与を中断する必要はない。

【発明を実施するための形態】

【0041】

定義

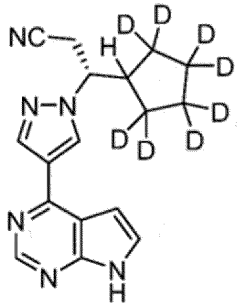
化合物I

【0042】

本明細書で言及されるように、化合物Iは、(R)-3-(4-(7H-ピロロ[2, 50

3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シクロペンチル - 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 5 , 5 - d ₈) プロパンニトリルである。

【化 8】



10

【 0 0 4 3 】

化合物 I は、本明細書では C T P - 5 4 3 と呼ばれ、ヤヌスキナーゼ J A K 1 および J A K 2 の強力な選択的阻害剤である。本化合物は、国際特許出願第 W O 2 0 1 3 / 1 8 8 7 8 3 A 1 号、第 W O 2 0 1 7 / 1 9 2 9 0 5 A 1 号、および第 W O 2 0 2 0 / 1 6 3 6 5 3 号に開示されている。C T P - 5 4 3 は現在、ヒト臨床試験で研究されており、円形脱毛症に罹患している患者の発毛を促進することが示されている。

【 0 0 4 4 】

化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (リン酸塩など) の合成は、米国特許第 9 , 2 4 9 , 1 4 9 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 9 0 5 A 1 号または国際公開第 2 0 2 0 / 1 6 3 6 5 3 号に記載される方法によって容易に達成することができ、その教示は、必要であれば適切な修正と共に参照により本明細書に組み込まれる。

ルキソリチニブ (すなわち、非重水素化類似体化合物 (I)) を調製する追加の方法は、米国特許第 9 , 0 0 0 , 1 6 1 号に開示されており、適切な重水素化試薬を使用して化合物 (I) を調製するために使用することができる。

【 0 0 4 5 】

こうした方法は、対応する重水素化物、および任意で他の同位体含有試薬および / または中間体を利用して、本明細書に詳述される化合物を合成するか、または化学構造に同位体原子を導入するために当該技術分野で公知の標準合成プロトコルを呼び起こして実施することができる。

30

【 0 0 4 6 】

上述のように、化合物 I は、「遊離塩基」として示される。いくつかの実施形態では、化合物 (I) の薬学的に許容可能な塩が使用される。

【 0 0 4 7 】

化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、無機酸または有機酸で形成される酸付加塩を含む。好適な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。好適な有機酸としては、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタン

40

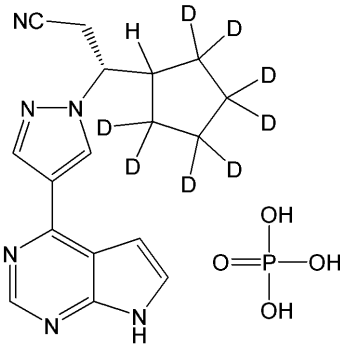
スルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸が挙げられる。特定の実施形態では、化合物 (I) の薬学的に許容可能な塩は、硫酸塩、リン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびメタンスルホン酸塩 (メシル酸塩) から選択される。

【 0 0 4 8 】

特定の実施形態では、化合物 (I) の薬学的に許容可能な塩は、リン酸塩である。好都合なことに、化合物 I のリン酸塩 (1 : 1 のモル比で) が使用される。化合物 (I) I のリン酸塩を以下に示す。

50

【化 9】



10

【0049】

化合物 I の分子量は、 314.2 g/mol である。化合物 (I) の 1 : 1 リン酸塩の分子量は、 412.2 g/mol である。

【0050】

一実施形態では、化合物 I と塩形態のリン酸塩の比は、約 1 : 1 である。

【0051】

一実施形態では、重水素として指定されない任意の原子は、化合物 (I) 中のその天然同位体存在量、またはその薬学的に許容可能な塩に存在する。

【0052】

化合物 I の薬学的に許容可能な塩は、水和物、溶媒和物、または無水形態で存在し得る。特定の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は無水である。より具体的な実施形態では、リン酸塩は無水である。

20

【0053】

本明細書全体を通して、別段の指定がない限り、化合物 I の量への言及は、化合物が化合物 I の塩として存在する場合であっても、遊離塩基基準で親化合物の量を指すと理解されるであろう。

【0054】

純粋に一例として、 12 mg の化合物 I またはその塩への言及は、 12 mg の遊離塩基、または 12 mg の遊離塩基当量を有する化合物 I の塩を指すと理解されるであろう。化合物 (I) の無水ーリン酸塩との関連で、約 15.7 mg の塩が、 12 mg の化合物 (I) (遊離塩基当量) を送達する。

30

【0055】

化合物 I、またはその薬学的に許容可能な塩 (リン酸塩など) の合成は、国際公開第 2020/163653 号に記載される方法によって容易に達成することができ、その教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0056】

CYP3A4 阻害剤

【0057】

チトクローム P450 (CYP) は、臨床診療で使用される薬剤の酸化および還元的代謝的形質転換に関与する酵素の周知のスーパーファミリーである。加えて、CYP 酵素は、多くの臨床的に関連性のある薬物間相互作用を引き起こすことに一般的に関連している。CYP 酵素のうち、CYP3A4 は肝臓で最もよく見られる CYP 酵素であるだけでなく、市販されている薬剤の 50% 以上が代謝および身体からの排除のために使用されている。さらに、CYP3A4 活性を誘導 (または加速)、または阻害 (減少) することができ、それによって体内に存在する薬物濃度およびその薬物動態プロファイルを変化させる。CYP3A4 の阻害により、親薬物濃度が蓄積され、患者に副作用および毒性のリスクを増大させる可能性がある。

40

【0058】

米国 FDA のガイダンスによると、強力、中程度、および弱い阻害剤は、所与の代謝経

50

路の感受性指標基質のAUCをそれぞれ5倍以上、2倍以上～5倍未満、および1.25倍以上～2倍未満に増加させる薬物である。以下に再現されているリストはFDAによって提供されている(<https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table3-2>)。FDAが提供するリストは網羅的なものではない。このように、CYP3A4阻害剤には、以下に列挙される阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0059】

強力な阻害剤：ボセプレビル、コビシスタット、ダノプレビル+リトナビル、エルビテグラビル+リトナビル、グレープフルーツジュース、インジナビル+リトナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル+リトナビル、パリタプレビル+リトナビル+(オムビタスビルおよび/またはダサブビル)、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル+リトナビル、テラプレビル、チプラナビル+リトナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、イデラリシブ、ネファゾドン、およびネルフィナビル。

10

【0060】

中程度の阻害剤：アプレピタント、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム、およびベラパミル。

20

【0061】

弱い阻害剤：クロルゾキサゾン、シロスタゾール、シメチジン、クロトリマゾール、ホスアプレピタント、イストラデフィリン、アイバカフトール、ロミタピド、ラニチジン、ラノラジン、およびチカグレロル。

【0062】

用語「治療する」は、疾患(例えば、本明細書に詳述される疾患または障害)の発症または進行を減少、抑制、減弱、減少、停止、または安定化、疾患の重症度の低減、または疾患に関連する症状の改善を意味する。例えば、脱毛障害の治療は、毛髪の再成長、さらなる脱毛の防止、または脱毛率の減少を含む。

【0063】

「JAK阻害応答状態」という用語は、哺乳類(例えば、ヒト)対象におけるJAK(JAK1および/またはJAK2)の活性の阻害によって治療され得る、哺乳類(例えば、ヒト)対象における疾患または障害を指す。

30

【0064】

特定の実施形態では、「JAK阻害応答状態」は、以下に限定されないが、例えば、臓器移植拒絶反応(例えば、同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患);脱毛症(円形脱毛症(AA)、全頭脱毛症、汎発性脱毛症)などの脱毛障害;多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、I型糖尿病、ループス、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺障害などの自己免疫疾患;喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎および鼻炎などのアレルギー状態;エプスタインバーウイルス(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)およびヒトパピローマウイルス(HPV)などのウイルス性疾患;乾癬(例えば、尋常性乾癬)、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、皮膚発疹、皮膚炎、皮膚感作(例えば、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触性皮膚炎)などの皮膚障害、および白斑;固形腫瘍(例えば、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カボジ肉腫、カッスルマン病、黒色腫)を特徴とするがん、血液がん(例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病などの白血病、または多発性骨髄腫)、ならびに皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)および皮膚B細胞リンパ腫(その例には、セザリー症候群および菌状息肉腫が含まれる)などの皮膚がん;真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症を伴う骨髄異形成症(MM

40

50

M)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増多症候群(HES)、全身性肥満細胞疾患(SMCD)などの骨髄増殖性障害(MPD);眼の炎症性疾患(例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連する疾患)、呼吸気管の炎症性疾患(例えば、鼻炎もしくは副鼻腔炎などの鼻および副鼻腔を含む上気道、または気管支炎を含む下気道、慢性閉塞性肺疾患、およびこれに類するもの)、心筋炎などの炎症性ミオパチーなどの炎症と炎症性疾患;全身性炎症反応症候群(SIRS)および敗血症性ショック;虚血再灌流損傷、または脳卒中もしくは心停止などの炎症性虚血事象に関連する疾患もしくは状態;食欲不振;悪液質;がんから生じるか、またはがんに関連する疲労;再狭窄;強皮症;線維症;糖尿病性網膜症、がんまたは神経変性などの低酸素症またはアストログリオーシスに関連する状態;痛風;良性前立腺肥大または良性前立腺過形成による前立腺サイズの増加;およびアンドロゲン性脱毛症および休止期脱毛などのその他の脱毛障害を含む、免疫系に關与する疾患が挙げられる。

10

【0065】

特定の実施形態では、「JAK阻害応答状態」は、以下に限定されないが、例えば、臓器移植拒絶反応(例えば、同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患);脱毛症(円形脱毛症(AA)、全頭脱毛症、汎発性脱毛症)などの脱毛障害;多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、I型糖尿病、ループス、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺障害などの自己免疫疾患;喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎および鼻炎などのアレルギー状態;エプスタインバーウイルス(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)およびヒトパピローマウイルス(HPV)などのウイルス性疾患;乾癬(例えば、尋常性乾癬)、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、皮膚発疹、皮膚炎、および皮膚感作(例えば、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触性皮膚炎)などの皮膚障害;固形腫瘍(例えば、前立腺がん、腎がん、肝がん、膵がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部のがん、甲状腺がん、膠芽腫、カポジ肉腫、カッスルマン病、黒色腫)を特徴とするがん、血液がん(例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病などの白血病、または多発性骨髄腫)、ならびに皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)および皮膚B細胞リンパ腫(その例には、セザリー症候群および菌状息肉腫が含まれる)などの皮膚がん;真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症を伴う骨髄異形成症(MMM)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増多症候群(HES)、全身性肥満細胞疾患(SMCD)などの骨髄増殖性障害(MPD);眼の炎症性疾患(例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連する疾患)、呼吸気管の炎症性疾患(例えば、鼻炎もしくは副鼻腔炎などの鼻および副鼻腔を含む上気道、または気管支炎を含む下気道、慢性閉塞性肺疾患、およびこれに類するもの)、心筋炎などの炎症性ミオパチーなどの炎症と炎症性疾患;全身性炎症反応症候群(SIRS)および敗血症性ショック;虚血再灌流損傷、または脳卒中もしくは心停止などの炎症性虚血事象に関連する疾患もしくは状態;食欲不振;悪液質;がんから生じるか、またはがんに関連する疲労;再狭窄;強皮症;線維症;糖尿病性網膜症、がんまたは神経変性などの低酸素症またはアストログリオーシスに関連する状態;痛風;良性前立腺肥大または良性前立腺過形成による前立腺サイズの増加;およびアンドロゲン性脱毛症および休止期脱毛などのその他の脱毛障害を含む、免疫系に關与する疾患が挙げられる。

20

30

40

【0066】

特定の実施形態では、状態は、脱毛障害、真性赤血球増加症(PV)、骨髄線維症(MF)、または急性移植片対宿主病(aGVHD)から選択される。特定の実施形態では、JAK阻害応答状態は、脱毛障害である。

【0067】

「脱毛障害」とは、身体の一つまたは複数の領域の毛髪の喪失をもたらす任意の状態または障害を意味する。脱毛障害として、アンドロゲン性脱毛症、円形脱毛症、休止期脱毛、全頭脱毛症、および汎発性脱毛症が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、脱毛障害は円形脱毛症である。

50

【0068】

円形脱毛症は、常に最大650,000人のアメリカ人が罹患している可能性のある、頭皮および身体上の毛髪の部分または完全な喪失を引き起こす自己免疫疾患である。頭皮が最もよく見られる罹患領域であるが、任意の有毛部位が単独でまたは頭皮と一緒に罹患すること可能性がある。疾患の発症は生涯にわたって起こり得、女性と男性の両方に影響を及ぼす。円形脱毛症は、不安およびうつ病を含む重篤な心理的結果と関連し得る。現在、円形脱毛症の治療のために米国食品医薬品局（FDA）が承認した薬物はない。

【0069】

特定の実施形態では、状態は、それを必要とする哺乳類（例えば、ヒト）患者などの対象における円形脱毛症である。特定の実施形態では、円形脱毛症は、中等度から重度の円形脱毛症（例えば、頭皮の少なくとも30%を超える脱毛、頭皮の少なくとも40%を超える脱毛、または頭皮の少なくとも50%を超える脱毛）である。

10

【0070】

本明細書で使用される場合、「哺乳類」という用語は、ヒト、ならびにネコ、イヌ、ヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類（サルおよび類人類を含む）などの非ヒト哺乳類を含む。

【0071】

本明細書で使用される場合、「併用」および「併用的に」という用語は、対象への少なくとも二つの薬物の投与を指し、第二の薬物は、第一の投与された薬物の効果がまだ患者において持続しているように、ある期間内に連続的または同時に投与される。例えば、いくつかの実施形態では、第二の薬物（例えば、CYP3A4阻害剤）の併用投与は、第一の薬物の投与の一日前または一日後に行われる。したがって、対象がCYP3A4阻害剤の併用投与を受けていると記載されている場合、対象はCYP3A4阻害剤を既に摂取していたか、または対象はCYP3A4阻害剤の摂取を計画している（摂取する予定である）場合がある。

20

【0072】

「CYP3A4阻害剤の併用投与の非存在下で対象に投与される、であろう化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量と比較して減少しない」という文言は、CYP3A4阻害剤との併用治療を受けている対象に投与される化合物（I）の用量が、CYP3A4阻害剤を用いた治療の非存在下で対象に投与される、であろう用量と同じであることを意味する。例えば、CYP3A4阻害剤を用いた治療の非存在下で対象に投与される、であろう用量は、特定された疾患または状態の治療のためにFDAまたはその対応する外国機関によって承認された用量とし得る。

30

【0073】

合成に使用される化学物質の起源に応じて、合成された化合物に、天然の同位体存在量のいくらかの変動が生じることが認識される。したがって、ルキソリチニブの調製物は、本質的に、少量の重水素化された同位体置換体を含有する。天然に豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本発明の重水素化化合物の安定した同位体置換の程度と比較して小さく、非物質的である。例えば、Wada, Eら、Seikagaku、1994、66:15; Gannes, LZら、Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol、1998、119:725を参照されたい。

40

【0074】

本明細書に記載の任意の化合物、例えば化合物Iでは、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意味する。別段の記載がない限り、位置が「H」または「水素」として明確に指定された場合、その位置は、その天然存在量の同位体組成で水素を有すると理解される。しかしながら、記載される特定の実施形態では、位置が「H」または「水素」として明確に指定されたとき、その位置は少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の水素を有する。一部の実

50

施形態では、詳細に記載される場合、ある位置が、「H」または「水素」として明確に指定された場合、その位置は、20%の重水素、10%の重水素、5%の重水素、4%の重水素、3%の重水素、2%の重水素、または1%の重水素を組み込んでいる。また、別段の記載がない限り、位置が「D」または「重水素」と明確に指定された場合、その位置は、重水素の天然存在量の少なくとも3340倍の大きさ、すなわち0.015%（すなわち、少なくとも50.1%の重水素の組み込み）で重水素を有すると理解される。指定された位置での重水素の組み込みの量は、例えば、プロトンNMRによって、当業者に公知の分析方法によって測定されてもよい。

【0075】

本明細書で使用される場合、「同位体濃縮係数」という用語は、指定された同位体の同位体存在量と自然存在量との間の比を意味する。

10

【0076】

他の実施形態では、本発明の重水素化化合物は、少なくとも3500（各指定された重水素原子で52.5%の重水素組み込み）少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）の各指定された重水素原子に対し同位体濃縮係数を有する。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置（または原子）は、少なくとも52.5%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも60%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも67.5%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも75%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも80%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも85%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも90%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも95%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも97%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも98%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも99%の重水素組み込みを有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物において、各指定された重水素位置は、少なくとも99.5%の重水素組み込みを有する。

30

【0078】

用語「同位体置換体」は、化学構造がその同位体組成においてのみ、本明細に記載の任意の化合物と異なる種を指す。

40

【0079】

本発明の重水素化化合物、例えば化合物Iを指す場合の用語「化合物」は、分子の構成分子のなかで同位体変化があり得ることを除いて、同一の化学構造を有する分子の集まりを指す。したがって、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物が、その構造中の指定された重水素位置のうちの一つまたは複数に水素原子を有する同位体置換体も含有することが当業者には明らかである。本発明の化合物中のこのような同位体置換体の相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される様々な合成工程における重水素の組み込み

50

の効率を含む、いくつかの係数に依存する。特定の実施形態では、全体としてこのような同位体置換体の相対量は、化合物の49.9%未満である。他の実施形態では、全体としてこのような同位体置換体の相対量は、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5%未満である。

【0080】

本発明はまた、化合物Iの塩を提供する。本発明の化合物の塩は、アミノ酸官能基などの化合物の酸基と塩基性基、またはカルボキシル官能基などの化合物の塩基と酸性基との間に形成される。別の実施形態によると、化合物は、リン酸塩などの薬学的に許容可能な酸付加塩である。

10

【0081】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などのないヒトおよび他の哺乳類の組織と接触しての使用に適し、合理的な利益/リスク比に見合った成分を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与時に、本発明の化合物を直接的または間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容可能な対イオン」は、レシピエントへの投与時に塩から放出された時に毒性のない塩のイオン部分である。

【0082】

薬学的に許容可能な塩を形成するために一般的に用いられる酸には、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、ピタル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸および有機酸を含む。したがって、このような薬学的に許容可能な塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、リン酸二水素、メタリン酸、ピロリン酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸、デカン酸、カプリル酸、アクリル酸、ギ酸、イソ酪酸、カプリン酸、ヘプタン酸、プロピオール酸、シュウ酸塩、マロン酸、コハク酸塩、スベリン酸、セバシン酸塩、フマル酸、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸、テレフタル酸、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸、フェニルブチル酸塩、クエン酸塩、乳酸、-ヒドロキシ酪酸、グリコール酸、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸および他の塩を含む。一実施形態では、薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩酸および臭化水素酸などのミネラル酸で形成されるもの、特にマレイン酸などの有機酸で形成されるものを含む。

20

30

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「安定化合物」は、その製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書に詳述する目的（例えば、治療用製品への製剤化、治療用化合物の製造に使用するための中間体、単離可能または保存可能な中間体化合物、治療剤にตอบสนองする疾患または状態の治療）に有用な十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

40

【0084】

「D」と「d」は両方とも重水素を指す。「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。「Tert」および「t」はそれぞれ、三級を指す。「US」とは、アメリカ合衆国を意味する。

【0085】

「重水素で置換される」とは、一つまたは複数の水素原子を対応する数の重水素原子で

50

置換されることを指す。

【0086】

用語「治療する」は、疾患（例えば、本明細書に詳述される疾患または障害）の発症または進行を減少、抑制、減弱、減少、停止、または安定化、疾患の重症度の低減、または疾患に関連する症状の改善を意味する。例えば、脱毛障害の治療は、毛髪の再成長、さらなる脱毛の防止、または脱毛率の減少を含む。

【0087】

本明細書で使用される場合、「哺乳類」という用語は、ヒト、ならびにネコ、イヌ、ヒツジ、ウシ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類（サルおよび類人類を含む）などの非ヒト哺乳類を含む。

10

【0088】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、標的状态または障害を治療するのに十分な量である。薬物が米国食品医薬品局（FDA）によって承認されている場合、「治療有効量」は、特定された疾患または状態の治療のためにFDAまたはその対応する外国機関によって承認された用量であり得る。

【0089】

化合物（I）の投与：

【0090】

特定の実施形態では、化合物（I）は、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩として投与される。化合物（I）は、一日当たり約4mg～約50mgの範囲（または化合物（I）リン酸塩などの塩に基づく同等の重量）の用量で、一日単回投与として、または分割用量（例えば、一日二回）で投与することができる。

20

【0091】

脱毛障害を治療するための本明細書に記載の方法の一態様は、対象（例えば、CYP3A4阻害剤の併用投与を受けている哺乳類対象）に、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩）を、一日一回または二回投与することを含み、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約4mg/日～約50mg/日の範囲内、例えば、約5mg/日、約10mg/日、約20mg/日、約30mg/日、約40mg/日、または約50mg/日である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4mg/日、8mg/日、16mg/日、32mg/日、または48mg/日である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8mg/日、16mg/日、24mg/日、または32mg/日である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8mg/日、16mg/日、24mg/日、または32mg/日である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、4mg、8mg、12mg、または16mgを、一日二回である。特定の実施形態では、脱毛障害は円形脱毛症である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）は、前述の用量のいずれかで経口投与される。別の特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。

30

40

【0092】

代替的な態様では、本明細書に記述した本発明は、脱毛障害を治療するための方法を提供し、本方法は、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量）を対象（例えば、CYP3A4阻害剤の併用投与を受ける哺乳類対象）に局所投与することを含む。特定の実施形態では、化合物は、クリーム、軟膏、ローション、発泡体などの局所投与用に製剤化される医薬組成物で投与される。

【0093】

別の態様では、本発明は、対象の毛髪成長を誘発する方法を提供する。本方法は、C Y

50

P 3 A 4 阻害剤の併用投与を受けている哺乳類対象に、治療有効量の化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩) を、一日一回または二回投与することを含み、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約 4 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日の範囲内、例えば、約 5 m g / 日、約 1 0 m g / 日、約 2 0 m g / 日、約 3 0 m g / 日、約 4 0 m g / 日、または約 5 0 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 4 m g / 日、8 m g / 日、1 6 m g / 日、3 2 m g / 日、または 4 8 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8 m g / 日、1 6 m g / 日、2 4 m g / 日、または 3 2 m g / 日である。

【 0 0 9 4 】

10

特定の実施形態では、脱毛障害に罹患している対象は、円形脱毛症に罹患している。好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、6 歳以上のヒトである。好ましくは、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (リン酸塩など) は、前述の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、前述の用量のいずれかで経口投与される。

【 0 0 9 5 】

本発明の別の態様は、ヤヌス関連キナーゼ 1 (J A K 1) および / またはヤヌス関連キナーゼ 2 (J A K 2) の活性を調節する化合物によって治療され得る、自己免疫性皮膚障害を治療するための方法である。本方法は、対象 (例えば、C Y P 3 A 4 阻害剤の併用投与を受けている哺乳類対象) に、治療有効量の化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩) を、一日一回または二回投与することを含み、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約 4 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日の範囲内、例えば、約 5 m g / 日、約 1 0 m g / 日、約 2 0 m g / 日、約 3 0 m g / 日、約 4 0 m g / 日、または約 5 0 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 4 m g / 日、8 m g / 日、1 6 m g / 日、3 2 m g / 日、または 4 8 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8 m g / 日、1 6 m g / 日、2 4 m g / 日、または 3 2 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8 m g / 日、1 6 m g / 日、2 4 m g / 日、または 3 2 m g / 日である。特定の実施形態では、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、4 m g、8 m g、1 2 m g、または 1 6 m g を、一日二回である。特定の実施形態では、自己免疫性皮膚障害は、円形脱毛症、白斑、アトピー性皮膚炎 (湿疹)、または乾癬である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。好ましくは、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (リン酸塩など) は、前述の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、前述の用量のいずれかで経口投与される。

20

30

【 0 0 9 6 】

本発明の別の態様は、ヤヌスキナーゼ 1 (J A K 1) および / またはヤヌスキナーゼ 2 (J A K 2) の活性を調節する化合物によって治療され得る、脱毛障害の治療に使用するための化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量) である。化合物は、本明細書に開示される投与レジメンで投与されてもよい。特定の実施形態では、脱毛障害は円形脱毛症である。

40

【 0 0 9 7 】

一態様では、本発明は、J A K (例えば、J A K 1 および / または J A K 2) の活性を調節する (例えば、阻害する) 化合物によって治療され得る、脱毛障害を治療するための方法を提供する。本方法は、治療有効量の化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩 (すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩) を、一日一回または二回、哺乳類対象に投与することを含み、化合物 (I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約 4 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日 (例えば、4 m g / 日 ~ 5 0 m g / 日) の範囲内、例えば、約 5 m g / 日 (例えば、5 m g / 日)、約 1 0 m g / 日 (例えば、1 0 m g / 日

50

)、約20mg/日(例えば、20mg/日)、約30mg/日(例えば、30mg/日)、約40mg/日(例えば、40mg/日)、または約50mg/日(例えば、50mg/日)である。

【0098】

特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量(すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量)は、約4mg/日(例えば、4mg/日)、約8mg/日(例えば、8mg/日)、約16mg/日(例えば、16mg/日)、約32mg/日(例えば、32mg/日)、または約48mg/日(例えば、48mg/日)である。

【0099】

特定の実施形態では、脱毛障害を治療するための方法で投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8mg/日(例えば、8mg/日)、約16mg/日(例えば、16mg/日)、約24mg/日(例えば、24mg/日)または約32mg/日(例えば、32mg/日)である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8mg/日(例えば、8mg/日)、約12mg/日(例えば、12mg/日)、約16mg/日(例えば、16mg/日)、または約24mg/日(例えば、24mg/日)である。

【0100】

特定の実施形態では、脱毛障害を治療するための方法で投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、10.6mg/日の化合物(I)リン酸塩であり、例えば、5.3mgの一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、21.1mg/日の化合物(I)リン酸塩であり、例えば、10.5mgの一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、31.6mg/日の化合物(I)リン酸塩であり、例えば、15.8mgの一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、42.2mg/日の化合物(I)リン酸塩であり、例えば、21.1mgの一日二回用量として投与される。

【0101】

特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4mg(例えば、4mg)の一日二回である。特定の実施形態では、化合物(I)は、一日二回、約5.3mg(例えば5.3mg)の化合物(I)のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8mg(例えば、8mg)の一日二回である。特定の実施形態では、化合物(I)は、一日二回、約10.5mg(例えば10.5mg)の化合物(I)のリン酸塩として投与される。

【0102】

特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約12mg(例えば、12mg)の一日二回である。特定の実施形態では、化合物(I)は、一日二回、約15.8mg(例えば15.8mg)の化合物(I)のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約16mg(例えば、16mg)の一日二回である。特定の実施形態では、化合物(I)は、一日二回、約21.1mg(例えば21.1mg)の化合物(I)のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、脱毛障害は円形脱毛症である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、6歳以上のヒトである。好ましくは、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(リン酸塩など)は、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。

【0103】

別の態様では、本発明は、対象の毛髪成長を誘発する方法を提供する。本方法は、治療

10

20

30

40

50

有効量の化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩）を、一日一回または二回、哺乳類対象に投与することを含み、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約4 mg / 日～約50 mg / 日（例えば、4 mg / 日～50 mg / 日）の範囲内、例えば、約5 mg / 日（例えば、5 mg / 日）、約10 mg / 日（例えば、10 mg / 日）、約20 mg / 日（例えば、20 mg / 日）、約30 mg / 日（例えば、30 mg / 日）、約40 mg / 日（例えば、40 mg / 日）、または約50 mg / 日（例えば、50 mg / 日）である。

【0104】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4 mg / 日（例えば4 mg / 日）、約8 mg / 日（例えば8 mg / 日）、約16 mg / 日（例えば16 mg / 日）、約32 mg / 日（例えば32 mg / 日）、または約48 mg / 日（例えば48 mg / 日）である。

10

【0105】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8 mg / 日（例えば8 mg / 日）、約16 mg / 日（例えば16 mg / 日）、約24 mg / 日（例えば24 mg / 日）または約32 mg / 日（例えば32 mg / 日）である。特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8 mg / 日（例えば8 mg / 日）、約12 mg / 日（例えば12 mg / 日）、約16 mg / 日（例えば16 mg / 日）、または約24 mg / 日（例えば24 mg / 日）である。

20

【0106】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、10.6 mg / 日の化合物（Ⅰ）リン酸塩であり、例えば、5.3 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、21.1 mg / 日の化合物（Ⅰ）リン酸塩であり、例えば、10.5 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、31.6 mg / 日の化合物（Ⅰ）リン酸塩であり、例えば、15.8 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、42.2 mg / 日の化合物（Ⅰ）リン酸塩であり、例えば、21.1 mg の一日二回用量として投与される。

30

【0107】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4 mg（例えば、4 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）は、一日二回、約5.3 mg（例えば5.3 mg）の化合物（Ⅰ）のリン酸塩として投与される。

【0108】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8 mg（例えば、8 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）は、一日二回、約10.5 mg（例えば10.5 mg）の化合物（Ⅰ）のリン酸塩として投与される。

40

【0109】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約12 mg（例えば、12 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）は、一日二回、約15.8 mg（例えば15.8 mg）の化合物（Ⅰ）のリン酸塩として投与される。

【0110】

特定の実施形態では、毛髪成長を誘導する方法で投与される化合物（Ⅰ）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約16 mg（例えば、16 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（Ⅰ）は、一日二回、約21.1 mg（例えば21.1 mg）の化合物（Ⅰ）のリン酸塩として投与される。

50

【0111】

特定の実施形態では、対象は、脱毛障害に罹患しており、さらなる実施形態では、脱毛障害は円形脱毛症である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、6歳以上のヒトである。好ましくは、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(リン酸塩など)は、前述の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、前述の用量のいずれかで経口投与される。

【0112】

JAK阻害応答状態を治療するための本明細書に記載の方法の一態様は、対象(例えば、CYP3A4阻害剤の併用投与を受けている哺乳類対象)に、治療有効量の化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩)を、一日一回または二回投与することを含み、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約4mg/日~約50mg/日の範囲内、例えば、約5mg/日、約10mg/日、約20mg/日、約30mg/日、約40mg/日、または約50mg/日である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4mg/日、8mg/日、16mg/日、32mg/日、または48mg/日である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8mg/日、16mg/日、24mg/日、または32mg/日である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、8mg/日、16mg/日、24mg/日、または32mg/日である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、4mg、8mg、12mg、または16mgを、一日二回である。特定の実施形態では、JAK阻害応答状態は円形脱毛症である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(リン酸塩など)は、前述の用量のいずれかで経口投与される。別の特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。

【0113】

本発明の別の態様は、JAK阻害応答状態の治療に使用するための、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量)である。化合物は、本明細書に開示される投与レジメンで投与されてもよい。

【0114】

一態様では、本発明は、JAK阻害応答状態を治療するための方法を提供する。本方法は、治療有効量の化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(すなわち、リン酸塩などの等価量の薬学的に許容可能な塩)を、一日一回または二回、哺乳類対象に投与することを含み、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量が、約4mg/日~約50mg/日(例えば、4mg/日~50mg/日)の範囲内、例えば、約5mg/日(例えば、5mg/日)、約10mg/日(例えば、10mg/日)、約20mg/日(例えば、20mg/日)、約30mg/日(例えば、30mg/日)、約40mg/日(例えば、40mg/日)、または約50mg/日(例えば、50mg/日)である。

【0115】

特定の実施形態では、JAK阻害応答状態を治療する方法において投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量(すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量)は、約4mg/日(例えば、4mg/日)、約8mg/日(例えば、8mg/日)、約16mg/日(例えば、16mg/日)、約32mg/日(例えば、32mg/日)、または約48mg/日(例えば、48mg/日)である。

【0116】

特定の実施形態では、JAK阻害応答状態を治療する方法で投与される化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約8mg/日(例えば8mg/日)、約16mg/日(例えば16mg/日)、約24mg/日(例えば24mg/日)または約32mg/日(例えば32mg/日)である。特定の実施形態では、化合物(I)、またはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容可能な塩の量は、約 8 mg / 日（例えば、8 mg / 日）、約 12 mg / 日（例えば、12 mg / 日）、約 16 mg / 日（例えば、16 mg / 日）、または約 24 mg / 日（例えば、24 mg / 日）である。

【0117】

特定の実施形態では、JAK 阻害応答状態を治療する方法で投与される化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、10.6 mg / 日の化合物（I）リン酸塩であり、例えば、5.3 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、21.1 mg / 日の化合物（I）リン酸塩であり、例えば、10.5 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、31.6 mg / 日の化合物（I）リン酸塩であり、例えば、15.8 mg の一日二回用量として投与される。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、42.2 mg / 日の化合物（I）リン酸塩であり、例えば、21.1 mg の一日二回用量として投与される。

10

【0118】

特定の実施形態では、JAK 阻害応答状態を治療する方法において投与される化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 4 mg（例えば、4 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（I）は、一日二回、約 5.3 mg（例えば 5.3 mg）の化合物（I）のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 8 mg（例えば、8 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（I）は、一日二回、約 10.5 mg（例えば 10.5 mg）の化合物（I）のリン酸塩として投与される。

20

【0119】

特定の実施形態では、JAK 阻害応答状態を治療する方法において投与される化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 12 mg（例えば、12 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（I）は、一日二回、約 15.8 mg（例えば 15.8 mg）の化合物（I）のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、脱毛障害を治療する方法において投与される化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約 16 mg（例えば、16 mg）の一日二回である。特定の実施形態では、化合物（I）は、一日二回、約 21.1 mg（例えば 21.1 mg）の化合物（I）のリン酸塩として投与される。特定の実施形態では、JAK 阻害応答状態は円形脱毛症である。

30

【0120】

好ましい実施形態では、対象はヒトである。一実施形態では、対象は、6 歳以上のヒトである。好ましくは、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）は、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。好ましくは、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、錠剤である医薬製剤で、本明細書に記載の用量のいずれかで経口投与される。

【0121】

任意の態様の一実施形態では、化合物は、一日一回経口投与される。任意の態様の他の実施形態では、化合物は、一日二回経口投与される。

40

【0122】

有効用量はまた、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、対象の性別、年齢および全身健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用および治療担当医の判断などの他の治療の治療との共使用の可能性に応じて、当業者によって認識されているように変化する。

【0123】

化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（リン酸塩など）の投与は、例えば、一週間、二週間、一ヶ月、二ヶ月、三ヶ月、四ヶ月、六ヶ月、一年、二年、五年、十年、またはそれ以上の間、脱毛障害を治療するために必要な限り継続することができる。

【0124】

50

治療有効性を評価する方法：

円形脱毛症などの脱毛障害の治療の有効性は、様々な方法で測定することができ、その一部は当該技術分野で公知である。例えば、SALTとして知られる「severity of alopecia tool」は、脱毛の程度を評価するためにNational Alopecia Areata Foundationの作業委員会によって開発された、検証された評価スケールである。例えば、Olsen EA、Hordinsky MK、Price VHら 円形脱毛症治療評価ガイドライン - Part II. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 440 - 447 (参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。SALTスコアは、頭皮の4つの領域それぞれにおける脱毛の割合を測定し、集成値を達成するために合計を加えることによって、患者について計算される。毛髪の再成長は、SALTスコアの減少によって反映される。例えば、頭皮に全く毛髪がないことはSALTスコア100を有するが、完全な毛髪の再成長は、SALTスコア0である。特定の実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、治療後に少なくとも10点のSALTスコアの改善(例えば、治療前のSALTスコア100から、治療後のSALTスコア90になる)を提供することができる。さらなる実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、少なくとも20点、30点、40点、50点、60点、70点、80点、90点、または100点のSALTスコアの改善をもたらすことができる。特定の実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、治療後、患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも20%の改善、または患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも30%の改善、または患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも40%の改善、または患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも50%の改善、または患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも60%の改善、または患者のSALTスコアのベースラインから少なくとも70%の改善を提供することができる。

10

20

30

40

50

【0125】

特定の実施形態では、ヒト対象のSALTスコアが、治療後20以下である(例えば、少なくとも四週間の治療後、または少なくとも8週間の治療後、または少なくとも12週間の治療後、または少なくとも16週間の治療後、または少なくとも20週間の治療後、または少なくとも24週間の治療後、または少なくとも28週間の治療後、または少なくとも32週間の治療後、または少なくとも36週間の治療後、または少なくとも40週間の治療後、または少なくとも44週間の治療後、または少なくとも48週間の治療後、少なくとも52週間以上の治療後)。

【0126】

特定の実施形態では、治療は、少なくとも四週間、少なくとも8週間、または少なくとも12週間、または少なくとも16週間、または少なくとも20週間、または少なくとも24週間、または少なくとも28週間、または少なくとも32週間、または少なくとも36週間、または少なくとも40週間、または少なくとも44週間、または少なくとも48週間、または少なくとも52週間の期間、継続される。

【0127】

併用療法

特定の実施形態では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、第二の治療剤と組み合わせて投与される。好ましくは、第二の治療剤は、JAK1またはJAK2またはJAK3および/またはSTAT1の阻害剤など、脱毛障害または自己免疫性状態の治療に有用な薬剤である。かかる阻害剤には、ルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブなどが含まれる。他の経口投与される第二の治療剤には、例えば、経口コルチコステロイドを含む、円形脱毛症の治療に使用される薬剤が含まれる。

【0128】

第二の治療剤を含む医薬組成物については、第二の治療剤の治療有効量は、その薬剤のみを使用して単剤療法レジメンで通常使用される用量の約20%~100%である。好ましくは、治療有効量は、通常の単剤療法用量の約70%~100%である。これらの第二

の治療剤の通常の単剤療法用量は、当該技術分野で周知である。例えば、Wellsら編、Pharmacotherapy Handbook、第2版、Appleton and Lange、Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia、Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000、Deluxe Edition、Tarascon Publishing、Loma Linda、Calif. (2000); ルキシリチニブおよびトファシチニブのFDA承認の標識情報; ならびにパリシチニブおよびフィルゴチニブの臨床試験情報を参照されたい; それら各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0129】

上述の第二の治療剤の一部は、本発明の化合物と相乗的に作用すると期待される。相乗的作用が起こると、第二の治療剤および/または化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の有効用量を、単剤療法で必要とされるものから減少させることができる。このことは、第二の治療剤もしくは化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩のいずれかの毒性副作用を最小化するという利点、有効性における相乗的改善、投与の容易さもしくは使用の改善、および/または化合物の調製もしくは製剤の全体的な費用の低減を有する。

10

【0130】

別の実施形態では、上記の治療方法のいずれかは、それを必要とする対象に一つまたは複数の第二の治療剤を併用投与するさらなる工程を含む。第二の治療剤の選択は、円形脱毛症などの脱毛障害の治療に有用であることが知られている任意の第二の治療剤からなされてもよい。第二の治療剤の選択はまた、治療される特定の疾患または状態に依存する。本発明の方法に採用され得る第二の治療剤の例は、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤を含む併用組成物における使用のために上述されるものである。追加の治療剤として、例えば、局所用ミノキシジル、注射コルチコステロイド、およびアンスラリンクリームまたは軟膏を含む、円形脱毛症の治療に使用される薬剤が含まれる。

20

【0131】

本明細書で使用される場合、用語「同時投与された」は、第二の治療剤が、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩と共に、単一の剤形(本発明の化合物および上述の第二の治療剤を含む本発明の組成物など)の一部として、または別個の複数の剤形として投与され得ることを意味する。あるいは、追加の薬剤は、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の投与の前、連続して、または後に投与されてもよい。こうした併用療法治療では、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩と、および第二の治療剤の両方が、従来の方法によって投与される。化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤の両方を含む本発明の組成物の対象への投与は、治療過程中的別の時点での対象への、その同じ治療剤、任意の他の第二の治療剤もしくは化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の別個の投与を妨げない。

30

【0132】

これらの第二の治療剤の治療有効量は、当業者に周知であり、投与のためのガイダンスは、本明細書に参照される特許および公開特許出願、ならびにWellsら、編、Pharmacotherapy Handbook、第2版、Appleton and Lange、Stamford, Conn. (2000)、PDR Pharmacopoeia、Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000、Deluxe Edition、Tarascon Publishing、Loma Linda、Calif. (2000)、およびその他の医学文献に見つけることができる。しかしながら、第二の治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、当業者の権限の範囲内に充分にある。

40

【0133】

本発明の一実施形態では、第二の治療剤が対象に投与される場合、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量は、第二の治療剤が投与されない場合のその治

50

療有効量よりも少ない。別の実施形態では、第二の治療剤の治療有効量は、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩が投与されない場合のその治療有効量より少ない。このように、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用を最小限にすることができる。その他の潜在的な利点（改善された投与レジメンおよび/または低減された薬剤費用を含むがこれらに限定されない）は、当業者に明らかであろう。

【0134】

さらに別の態様では、本発明は、上述の疾患、障害または症状の対象における治療または予防のための、単一の組成物または別個の剤形として、単独で、または医薬品の製造における上述の第二の治療剤の一つまたは複数と共に、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量）の使用を提供する。本発明の別の態様は、本明細書に詳述される疾患、障害、または症状の対象における治療または予防における使用のための化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0135】

医薬組成物

約4mg～約50mgの範囲（例えば、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mgまたは約50mg）の化合物（I）、または等価量のその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と共に、本明細書に記載の脱毛を治療する方法で使用され得る。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4mg、8mg、16mg、24mg、32mg、または48mgである。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、4mg、8mg、12mg、または16mgである。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、5.3mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、10.5または10.6mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、15.8mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、21.1mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、医薬組成物は錠剤である。

20

【0136】

本発明の別の態様は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と共に、約4mg～約50mgの範囲（例えば、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mgまたは約50mg）の化合物（I）、または等価量のその薬学的に許容可能な塩を含む単位剤形の、本明細書に記載される脱毛の治療方法における使用である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約4mg、8mg、16mg、24mg、32mg、または48mgである。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、4mg、8mg、12mg、または16mgである。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、5.3mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、10.5または10.6mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、15.8mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量は、21.1mgの化合物（I）リン酸塩である。特定の実施形態では、単位剤形は、錠剤である。

30

40

【0137】

治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量）、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物は、本明細書に記載の脱毛を治療する方法で使用され得る。担体は、製剤の他の成分と適合性があるという意味で、薬学的に許容可能な担体の場合、そのレシピエントに対して、薬剤に使用される量で有害ではないという意味で、「許容可能」である。特定の実施形態

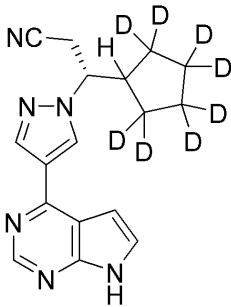
50

では、医薬組成物は単位剤形として提供される。

【0138】

本発明は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、以下の構造式で表される4～50 mgの化合物：

【化10】



化合物 (I)

またはその薬学的に許容可能な塩（すなわち、リン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量）と、を含む医薬組成物を、本明細書に記載の方法で使用するために提供する。

化合物 (I)

【0139】

本発明の医薬組成物に使用されうる薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルには、限定されるものではないが、イオン交換器、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルベートカリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよびウール脂肪を含む。

【0140】

必要な場合、医薬組成物における本発明の化合物の溶解性および生物学的利用能は、当技術分野で周知の方法によって強化され得る。一つの方法は、製剤における脂質賦形剤の使用を含む。「Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)」David J. Hausse、編 Informa Healthcare、2007；および「Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples」、Kishor M. Wasan、編 Wiley-Interscience、2006を参照されたい。

【0141】

生物学的利用能を強化する別の公知の方法は、LUTROL（商標）および PLURONIC（商標）（BASF Corporation社）などのポロキサマーで任意に製剤化された本発明の化合物の非結晶性形態、またはエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロック共重合体の使用である。米国特許第7,014,866号、および米国特許公開20060094744および20060079502を参照されたい。

【0142】

本発明の医薬組成物は、経口投与に適したものを含む。他の製剤は、例えば、錠剤、徐放カプセル、顆粒、およびリポソームなどの単位剤形で好都合に提示されてもよく、また

10

20

30

40

50

薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore、MD (第20版、2000)を参照されたい。

【0143】

こうした分取法は、一つまたは複数の副成分を構成する担体などの投与される成分に分子を会合させる工程を含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体、リポソーム、または微細に分割された固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合することによって調製され、その後、必要に応じて、生成物を形成する。

【0144】

特定の実施形態では、化合物は経口投与される。経口投与に適した本発明の組成物は、カプセル、サシェ、または錠剤などの離散単位として提示され得、各々が所定量の活性成分、粉末もしくは顆粒、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液、水中油型液体乳濁液、油中水型液体乳濁液を、リポソームに充填された、またはポーラスとして含有する。ソフトゼラチンカプセルは、このような懸濁液を含有するのに有用であり得、これは化合物の吸収速度を有利に増加させることができる。特定の実施形態では、化合物は、錠剤として経口投与される。

【0145】

経口用錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁液が経口投与されるとき、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わされる。所望される場合、特定の甘味剤および/または香味剤および/または着色剤が添加されてもよい。別の実施形態では、組成物は錠剤の形態である。特定の実施形態では、錠剤用の例示的な製剤は、米国特許第8,754,224号に開示され、その教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0146】

特定の実施形態では、錠剤製剤は、約4mg~約50mgの化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩(リン酸塩など)、およびコロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、およびポビドンの不活性成分を、等価量で含有する。湿式造粒法に続いて圧縮すると、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤が提供される。例えば、同等の16mgの化合物(I)を含む200mgの錠剤を調製するために、10.6重量%の化合物(I)リン酸塩および64.44重量%のAvicel PH-101微結晶セルロースを高せん断造粒機で混合し、8.5%w/wのKollidon 30溶液(Kollidon 30、ポリビニルピロリドン(ポビドン)を含有する)を添加し; (製剤の総重量に基づいて)5重量%を混合しながら添加して、顆粒を形成する。顆粒は、 60 ± 10 のオープンでトレイ乾燥され、Quadro Comil U5ミルを使用して粉碎される。コムルスクリン上で保持された顆粒はステンレス鋼スパチュラを使用して#20メッシュのふるいに通される。得られた粉碎顆粒は、Avicel PH-200微結晶セルロース(18.5重量%)、Aerosil 200コロイド状二酸化ケイ素(0.5重量%)およびHyqualステアリン酸マグネシウム(1重量%)とTurbulaミキサーで混合されて、最終混合物を形成する。最終混合物は、 $0.451'' \times 0.229''$ のD型修飾カプセル形状工具を備えたRiva Piccola輪転機を使用して200mgの錠剤に圧縮される。各錠剤は、21.1mgの化合物(I)(16mgの化合物(I)遊離塩基と等価)を含んでいる。

【0147】

特定の実施形態では、錠剤は、約10.5mgまたは約10.6mgの化合物(I)のリン酸塩(8mgの化合物(I)遊離塩基と等価)を含有する。

【0148】

特定の実施形態では、錠剤は以下の成分を含む：

10

20

30

40

50

【表 1】

4 mg の錠剤

成分	機能	重量%	単位当たりの量 (mg)
化合物(I)リン酸塩	活性	2.6	5.3*
微結晶性セルロース	希釈剤/結合剤	90.9	181.7
ポビドン	結合剤	5.0	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	0.5	1.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.0	2.0
精製水	溶媒	処理中に取り除かれる	
合計		100.0	200.0

*4mgの化合物(I)遊離塩基と等価

10

【0149】

別の特定の実施形態では、錠剤は以下の成分を含む：

【表 2】

8 mg の錠剤

成分	機能	重量%	単位当たりの量(mg)
化合物(I)リン酸塩	活性	5.2	10.5*
微結晶性セルロース	希釈剤/結合剤	90.8	181.5
ポビドン	結合剤	2.5	5.0
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	0.5	1.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.0	2.0
精製水	溶媒	処理中に取り除かれる	
合計		100.0	200.0

*8mgの化合物(I)遊離塩基と等価

20

30

【0150】

代替的な特定の実施形態では、錠剤は以下の成分を含む：

【表 3】

8 mg の錠剤

成分	機能	重量%	単位当たりの量 (mg)
化合物(I)リン酸塩	活性	5.3	10.6*
微結晶性セルロース	希釈剤/結合剤	88.2	176.4
ポビドン	結合剤	5.0	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	0.5	1.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.0	2.0
精製水	溶媒	処理中に取り除かれる	
合計		100.0	200.0

*8mgの化合物(I)遊離塩基と等価

40

【0151】

さらに別の特定の実施形態では、錠剤は以下の成分を含む：

50

【表 4】

16mgの錠剤

成分	機能	重量%	単位当たりの量 (mg)
化合物(I)リン酸塩	活性	10.6	21.1*
微結晶性セルロース	希釈剤/結合剤	82.9	165.9
ポビドン	結合剤	5.0	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	0.5	1.0
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	1.0	2.0
精製水	溶媒	処理中に取り除かれる	
合計		100.0	200.0

*16mgの化合物(I)遊離塩基と等価

【0152】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、第二の治療剤をさらに含む。第二の治療剤は、ルキシリチニブと同じ作用機序を有する化合物と共に投与された場合に、有利な特性を有することが知られている、または示す任意の化合物または治療剤から選択されてもよい。

【0153】

好ましくは、第二の治療剤は、JAK1、JAK2またはJAK3および/またはSTAT1の阻害剤を含む、脱毛障害または自己免疫性状態の治療に有用な薬剤である。かかる阻害剤には、ルキシリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブなどが含まれる。他の第二の治療剤には、経口コルチコステロイドが含まれる。

【0154】

別の実施形態では、本発明は、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩、ならびに上述の第二の治療剤のいずれか一つまたは複数の別々の剤形を提供し、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩、および第二の治療剤は互いに関連している。本明細書で使用される場合、「互いに関連した」という用語は、別々の剤形が一緒に包装され、または別々の剤形が一緒に販売され、(互いに24時間未満以内に、連続してまたは同時に)投与されることを意図していることが容易に分かるように、互いに付着していることを意味する。

【0155】

本発明の医薬組成物において、化合物(I)、またはその薬学的に許容可能な塩は、治療有効量で存在する。本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」は、適切な投与レジメンで投与された場合に、標的とする障害を治療するのに十分である量を指す。

【0156】

動物およびヒトの用量の相互関係(体表面の一平方メートル当たりのミリグラムに基づく)は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep, 1966, 50:219に記載されている。体表面積は、対象の身長および体重からおよそ決定することができる。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537を参照されたい。

【0157】

一実施形態では、治療有効量の化合物(I)(遊離塩基として、またはリン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量のいずれかとして)は、一日あたり約4mg~50mg(例えば、一日あたり4mg~50mg)の範囲、例えば、約5mg/日(例えば、5mg/日)、約10mg/日(例えば、10mg/日)、約20mg/日(例えば、20mg/日)、約30mg/日(例えば、30mg/日)、約40mg/日(例えば、40mg/日)、または約50mg/日(例えば、50mg/日)であってもよい。特定の実施形

10

20

30

40

50

態では、量は、約 4 mg / 日（例えば 4 mg / 日）、約 8 mg / 日（例えば、8 mg / 日）、約 16 mg / 日（例えば、16 mg / 日）、約 24 mg / 日（例えば、24 mg / 日）、約 32 mg / 日（例えば、32 mg / 日）、または約 48 mg / 日（例えば、48 mg / 日）である。特定の実施形態では、約 4 mg / 日（例えば、4 mg / 日）、約 8 mg / 日（例えば、8 mg / 日）、約 16 mg / 日（例えば、16 mg / 日）、約 24 mg / 日（例えば、24 mg / 日）、約 32 mg / 日（例えば、32 mg / 日）、または約 48 mg / 日（例えば、48 mg / 日）が一日一回投与される。特定の例では、16 mg / 日の用量は、化合物（I）の 8 mg の錠剤二つとして（遊離塩基としてまたは等価量のリン酸塩などの薬学的に許容可能な塩として）投与され、一緒に（すなわち単回用量として）投与される。別の特定の例では、16 mg / 日の用量は、化合物（I）の 16 mg の錠剤一つとして（遊離塩基としてまたは等価量のリン酸塩などの薬学的に許容可能な塩として）投与される。別の実施形態では、4 mg / 日、8 mg / 日、16 mg / 日、24 mg / 日、32 mg / 日、または 48 mg / 日の用量は、分割用量で、一日二回で投与される（例えば、48 mg / 日の用量は、24 mg / 日として一日二回投与される）。別の実施形態では、8 mg / 日、16 mg / 日、24 mg / 日、または 32 mg / 日の用量は、分割用量で一日二回投与される（例えば、32 mg / 日の用量は、16 mg の化合物（I）として投与される（遊離塩基として、またはリン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量としてのいずれか）、すなわち別個の用量で一日二回投与される。特定の一実施形態では、16 mg / 日の用量は、8 mg の化合物（I）として（遊離塩基として、またはリン酸塩などの薬学的に許容可能な塩の等価量としてのいずれかとして）、一日二回、すなわち別個の用量で投与される。化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩の量への言及は、化合物（I）（リン酸塩など）の薬学的に許容可能な塩の量を含み、これは、遊離塩基として化合物（I）の所定量と等価である（例えば、10.5 mg の化合物（I）リン酸塩は、8 mg の化合物（I）の遊離塩基と等価である）。

【0158】

特定の実施形態では、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日二回、約 4 mg（例えば 4 mg）である。特定の実施形態では、化合物（I）の治療有効量は、約 5.3 mg（例えば 5.3 mg）の化合物（I）のリン酸塩として一日二回投与される。特定の実施形態では、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日二回、約 8 mg（例えば 8 mg）である。特定の実施形態では、化合物（I）は、一日二回、約 10.5 mg（例えば 10.5 mg）の化合物（I）のリン酸塩として投与される。

【0159】

特定の実施形態では、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日二回、約 12 mg（例えば 12 mg）である。特定の実施形態では、化合物（I）の治療有効量は、一日二回、約 15.8 mg（例えば 15.8 mg）の化合物（I）のリン酸塩である。特定の実施形態では、治療有効量の化合物（I）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一日二回、約 16 mg（例えば 16 mg）である。特定の実施形態では、化合物（I）の治療有効量は、一日二回、約 21.1 mg（例えば 21.1 mg）の化合物（I）のリン酸塩である。

【実施例】

【0160】

実施例 1：CTP-543（化合物（I））およびイトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）の薬物間相互作用試験

薬物間相互作用試験を実施し、健康なボランティアに、1日目に 12 mg の化合物（I）（約 15.8 mg のリン酸塩として）、4～6日目に 200 mg のイトラコナゾール、7日目に 12 mg の化合物（I）（約 15.8 mg のリン酸塩として）、および 200 mg のイトラコナゾール、および 8日目に 200 mg のイトラコナゾールを投与した。

【0161】

血漿濃度データの統計比較を以下の表に示す。

【表 5】

パラメータ	12mgの化合物(I) (参照)	12mgの化合物(I)とイトラコナゾール(試験)	比(T/R)
AUC _(0-Tlast) (ng*時間/mL)	1326.80	1679.53	1.27
AUC _(0-∞) (ng*時間/mL)	1332.48	1686.55	1.27
C _{max} (ng/mL)	266.26	300.77	1.13
t _{1/2} (時間)	4.13	4.62	

10

【0162】

薬物動態データは、(1)化合物(I)をイトラコナゾールと共に投与した結果として化合物(I)のC_{max}が約13%のみ増加すること、(2)化合物(I)をイトラコナゾールと共に投与した結果として化合物(I)のAUCが約27%のみ増加すること、および(3)化合物(I)をイトラコナゾールと共に投与した結果として化合物(I)の半減期が4.18時間~4.62時間変化すること、を示す。イトラコナゾール(強力なCYP3A4阻害剤)の存在下での化合物(I)の薬物動態パラメータに見られるこれらの変化は、別の強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールの存在下でルキソリチニブについて報告されたものよりも予想外にはるかに少ない。具体的には、ルキソリチニブの処方ラベルは、ルキソリチニブをケトコナゾールと併用した結果として、ルキソリチニブのC_{max}は33%増加し、AUCは91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に増加したと報告している。

20

【0163】

上記の研究ではCYP3A4阻害剤イトラコナゾールを使用し、ルキソリチニブの処方ラベルで報告された研究ではCYP3A4阻害剤ケトコナゾールを使用した。イトラコナゾールはケトコナゾールよりも有意に低い阻害定数(K_i)を有することが報告されており、イトラコナゾールは少なくともケトコナゾールと同じ程度に強力なCYP3A4阻害剤であることを示唆する。さらに、ケトコナゾールおよびイトラコナゾールの両方は、FDAが強力なCYP3A4阻害剤として分類した薬物であり、薬物間相互作用研究で指数薬剤として使用され得る。投与に関しては、FDAガイダンスに従って、両方の阻害剤を標準用量で投与した。

30

【0164】

強力なCYP3A4阻害剤の存在下でのCTP543の薬物動態パラメータの変化は比較的中程度であり、用量変更を必要としない中程度のCYP3A4阻害剤の存在下でルキソリチニブについて報告された薬物動態パラメータの変化と大きさが類似しているため、FDAは化合物(I)と強力なCYP3A4阻害剤との併用投与に関する警告を要求とするとは予想されない。ルキソリチニブの処方情報に強力なCYP3A4阻害剤との併用投与に関する警告が記載されていることを考慮すると、これは、特にCYP3A4阻害剤を摂取している患者の特定のサブセットにとって、ルキソリチニブに対する化合物(I)の予想外の利点を表す。患者は多くの場合、ルキソリチニブ処方情報または薬物間相互作用の阻害剤のFDA表に列挙されたものなど、強力なCYP3A4阻害剤を処方される。強力なCYP3A4阻害剤と同時投与される場合、用量調節または中断を必要としない薬物は、臨床的利点である。

40

【0165】

さらなる記述なしに、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を作製および利用し、請求される方法を実施することができると考えられる。前述の考察および実施例は、特定の好ましい実施形態の詳細な説明を単に示すに過ぎないことが理解されるべきである。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な修正

50

および等価物を作製することができることは、当業者に明らかであろう。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/519 A61P17/14 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/192905 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]) 9 November 2017 (2017-11-09) cited in the application	1-30
Y	claims; 29	1-30
X	US 2015/197525 A1 (SILVERMAN I ROBERT [US] ET AL) 16 July 2015 (2015-07-16)	1-30
Y	90-91, 144; compound 127 on p. 4 or claim 8; claim 15	1-30
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 November 2022		18/11/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dahse, Thomas

10

20

30

40

5

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/040115

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>Anonymous: "Guidance for Industry Drug Interaction Studies ? Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations /DRAFT GUIDANCE/", Clinical Pharmacology, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 2-75, XP055667243, Retrieved from the Internet: URL:https://www.xenotech.com/regulatory-documents/2012/2012_guidance.aspx [retrieved on 2020-02-11] p. 16, Fig. 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-30
Y,P	<p>KING BRETT ET AL: "Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 87, no. 2, 29 March 2022 (2022-03-29) , pages 306-313, XP087119899, ISSN: 0190-9622, DOI: 10.1016/J.JAAD.2022.03.045 [retrieved on 2022-03-29] title, abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-30

10

20

30

40

5

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/040115

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017192905 A1	09-11-2017	AU 2017261286 A1	22-11-2018
		BR 112018072339 A2	19-02-2019
		CA 3022519 A1	09-11-2017
		CN 109069493 A	21-12-2018
		EP 3452039 A1	13-03-2019
		JP 7145080 B2	30-09-2022
		JP 2019516684 A	20-06-2019
		KR 20190003711 A	09-01-2019
		US 2019160068 A1	30-05-2019
		US 2020222408 A1	16-07-2020
		WO 2017192905 A1	09-11-2017
US 2015197525 A1	16-07-2015	US 2015197525 A1	16-07-2015
		US 2015239896 A1	27-08-2015
		US 2017239254 A1	24-08-2017
		US 2019308976 A1	10-10-2019
		US 2021330674 A1	28-10-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 カッセラ, ジェームズ・ヴィ

アメリカ合衆国、コネチカット・0 6 4 2 6、エセックス、リトル・ポイント・ストリート・7

(72)発明者 ブランメル, クリストファー・エル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 5 2、マールボロ、シモンズ・ストリート・5 6

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 GA13 GA16 MA01 MA04 MA35 MA52 NA05

NA06 ZA92 ZB07 ZB21 ZC20 ZC41