(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0011914
(43) 공개일자 2025년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/635* (2014.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7040259
(22) 출원일자(국제) 2023년05월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/021812
(87) 국제공개번호 WO 2023/220227
국제공개일자 2023년11월16일
(30) 우선권주장
63/340,692 2022년05월11일 미국(US)

(71) 출원인
쿠리스 인코퍼레이션
미국 02421 메사추세츠, 렉싱턴 스위트 500, 스프링 스트리트 빌딩 씨 128
(72) 발명자
우골코브, 안드레이
미국 일리노이주 60061, 버논 힐스 카운슬 서클 552
마르텔, 로버트
미국 버몬트 05461, 하인즈버그 드링크워터 로드 420
(74) 대리인
특허법인아이플레이

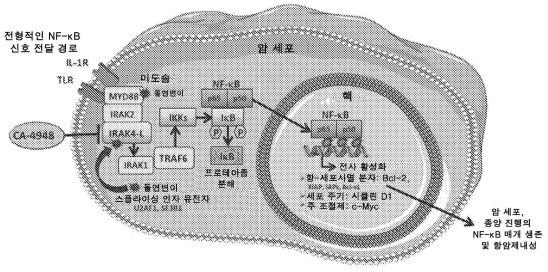
전체 청구항 수 : 총 318 항

(54) 발명의 명칭 **IRAK4-변형 화합물을 이용한 질환 및 장애 치료**

(57) 요 약

본 개시내용은 IRAK4-변형 화합물로 질환 및 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 질환 및 장애는 대상체의 생물학적 샘플에서의 관련 바이오마커의 존재를 특징으로 한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/635 (2020.08)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출된 경우, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

상기 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제2 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계;

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커와 제2 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제3 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제4 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)의 존재를 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

제1 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우,

IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제2 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제2 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계; 및

제1 바이오마커 및 제2 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 각각 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제3 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제3 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계; 및

제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플에서 각각 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제4 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제4 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계; 및

제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플에서 각각 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출되고 제1 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가하는 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

상기 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제2 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제2 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

생물학적 샘플(들)을 세포 핵에서 제2 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)를 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커 각각의 존재가 검출되고 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제3 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제3 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계;

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제3 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 및 제3 바이오마커 각각의 존재가 검출되고 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 및 제3 바이오마커 각각의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커 각각의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

생물학적 샘플(들)에서 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

제4 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제4 바이오마커의의 참조 표현 수준을 비교하는 단계;

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제4 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커 각각의 존재가 검출되고 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커, 및 제4 바이오마커 각각의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커, 및 제4 바이오마커 각각의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

상기 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 IRAK4인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 NF-κB p-p65인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 NF-κB p-p50인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 p-IRAK1인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 FLT3인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커는 MYD88인, 방법.

청구항 19

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 IRAK4인, 방법.

청구항 20

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 NF-κB p-p65인, 방법.

청구항 21

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 NF-κB p-p50인, 방법.

청구항 22

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 p-IRAK1인, 방법.

청구항 23

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 FLT3인, 방법.

청구항 24

제2항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 및 제10 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커는 MYD88인, 방법.

청구항 25

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 IRAK4인, 방법.

청구항 26

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 NF-κB p-p65인, 방법.

청구항 27

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 NF-κB p-p50인, 방법.

청구항 28

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 p-IRAK1인 방법.

청구항 29

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 FLT3인, 방법.

청구항 30

제3항, 제4항, 제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커는 MYD88인, 방법.

청구항 31

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 IRAK4인, 방법.

청구항 32

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 NF-κB p-p65인, 방법.

청구항 33

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 NF-κB p-p50인, 방법.

청구항 34

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 p-IRAK1인, 방법.

청구항 35

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 FLT3인, 방법.

청구항 36

제4항, 제8항, 및 제12항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커는 MYD88인, 방법.

청구항 37

제5항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 38

제5항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 39

제5항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 40

제5항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 41

제5항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 42

제5항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 바이오마커의 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 막 발

현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 43

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 44

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 45

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 46

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 47

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 48

제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 막 발현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 49

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 50

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 51

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 52

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 53

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 54

제7항, 제8항, 및 제11항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 55

제8항, 및 제12항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 56

제8항, 및 제12항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 57

제8항, 및 제12항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 58

제8항, 및 제12항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 59

제8항, 및 제12항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 60

제8항, 및 제12항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 61

제5항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4의 샘플 발현 수준은 IRAK4의 핵 발현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 62

제5항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4의 참조 발현 수준은 IRAK4의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 63

제5항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4의 샘플 발현 수준은 IRAK4의 세포질 발현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 64

제5항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4의 참조 발현 수준은 IRAK4의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 65

제5항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p65의 샘플의 발현 수준은 NF-κB p-p65의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 66

제5항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p65의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p65의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 67

제5항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p65의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p65의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 68

제5항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p65의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p65의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 69

제5항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p50의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p50의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 70

제5항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p50의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p50의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 71

제5항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p50의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p50의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 72

제5항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NF-κB p-p50의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p50의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 73

제5항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p-IRAK1의 샘플 발현 수준은 p-IRAK1의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 74

제5항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p-IRAK1의 참조 발현 수준은 p-IRAK1의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 75

제5항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p-IRAK1의 샘플 발현 수준은 p-IRAK1의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 76

제5항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p-IRAK1의 참조 발현 수준은 p-IRAK1의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 77

제5항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT3의 샘플 발현 수준은 FLT3의 세포질 발현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 78

제5항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT3의 참조 발현 수준은 FLT3의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 79

제5항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT3의 샘플 발현 수준은 FLT3의 막 발현의 양을 나타내는,

방법.

청구항 80

제5항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FLT3의 참조 발현 수준은 FLT3의 막 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 81

제5항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MYD88의 샘플 발현 수준은 MYD88의 핵 발현의 양을 나타내는, 방법.

청구항 82

제5항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MYD88의 참조 발현 수준은 MYD88의 핵 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 83

제5항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MYD88의 샘플 발현 수준은 MYD88의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 84

제5항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MYD88의 참조 발현 수준은 MYD88의 세포질 발현 양을 나타내는, 방법.

청구항 85

제5항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 발현 수준은 질환 또는 장애를 앓지 않는 대상체 또는 복수의 대상체로부터 얻은 값인, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 값은 생물학적 샘플과 동일한 생물학적 공급원(예: 조직, 혈액, 또는 기타 체액)으로부터 얻어지는, 방법.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서, 상기 값은 조직 또는 혈액으로부터 얻어지는, 방법.

청구항 88

제85항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 값은 혈액으로부터 얻어지는, 방법.

청구항 89

제1항 내지 제4항, 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 핵이 암 세포 핵인, 방법.

청구항 90

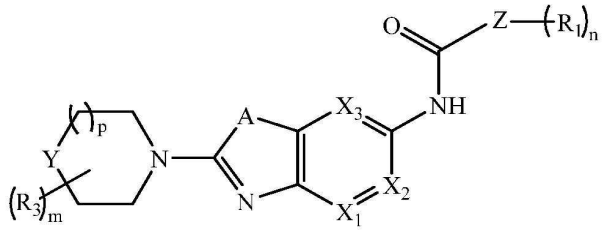
제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4-변형 화합물은 IRAK4 억제제인, 방법.

청구항 91

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4-변형 화합물은 IRAK4 분해제인, 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 하기 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되며,



(I)

상기 식에서,

X_1 및 X_3은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2는 CR_2 또는 N이고; 단, X_1, X_2 또는 X_3 중 하나 및 하나 이하는 N이고;

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$이고;

R_2는 수소, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고; 상기 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

R_3은 각 경우에 알킬 또는 히드록실이고;

R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로시클릴이고;

'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 그리고

'p'는 0 또는 1인, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 상기 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고;

R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고;

'm'은 0이고; 그리고

'n'은 1인, 방법.

청구항 94

제92항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aRb$이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고;

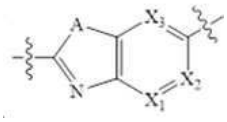
R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aRb$이고, 상기 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고;

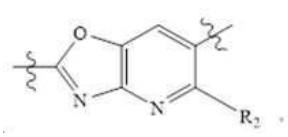
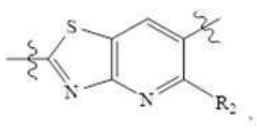
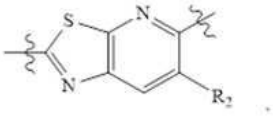
'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 그리고

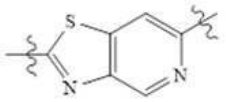
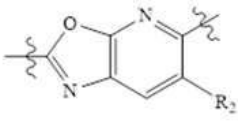
'p'는 0 또는 1인, 방법.

청구항 95

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서,


는


또는

인, 방법.

청구항 96

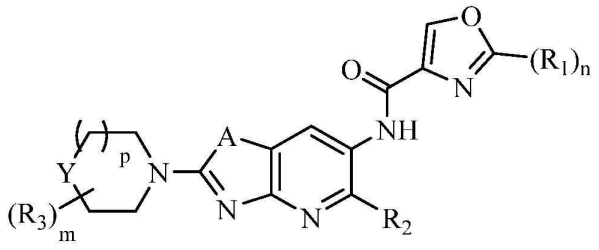
제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴인, 방법.

청구항 97

제92항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피로리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로피라닐 및 아자비시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$로 임의로 치환되고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실인, 방법.

청구항 98

제92항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 하기 화학식 (IA) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되는, 방법:



(IA)

청구항 99

제98항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 상기 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고, R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고;

R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고;

'm'은 0이고; 그리고

'n'은 1인, 방법.

청구항 100

제98항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

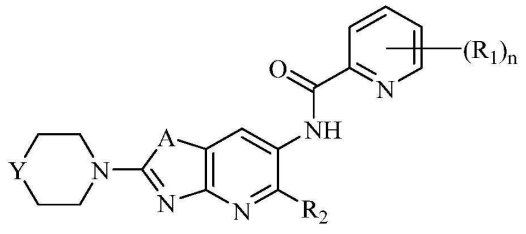
R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고, R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고;

R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 상기 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고; 그리고

'm'과 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2인, 방법.

청구항 101

제92항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 하기 화학식 (IB) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되는, 방법:



(IB)

청구항 102

제101항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

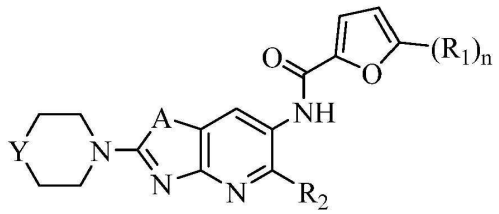
R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고, R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고;

R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 상기 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고; 그리고

'm'과 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2인, 방법.

청구항 103

제92항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IC)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법:



(IC)

청구항 104

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$이고; 그리고 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실인, 방법.

청구항 105

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; 그리고 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실인, 방법.

청구항 106

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; 그리고 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴인, 방법.

청구항 107

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고; 그리고 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴인, 방법.

청구항 108

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐 또는 피페리디닐인, 방법.

청구항 109

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 임의로 치환된 피라졸릴이고, 상기 치환체는 알킬, 히드록

실 또는 $-NR_aR_b$인, 방법.

청구항 110

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 할로인, 방법.

청구항 111

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$인, 방법.

청구항 112

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 상기 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되는, 방법.

청구항 113

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 푸라닐 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택된 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 상기 치환체는 히드록실, 할로, 알킬 또는 아미노인, 방법.

청구항 114

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 또는 피페라지닐인, 방법.

청구항 115

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 수소인, 방법.

청구항 116

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 시클로알킬인, 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, R_2는 시클로프로필인, 방법.

청구항 118

제92항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 알킬인, 방법.

청구항 119

제92항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0이고 p는 1인, 방법.

청구항 120

제92항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0 또는 2이고 p는 0 또는 1인, 방법.

청구항 121

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는,

6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;
6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드 염산염;
N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 염산염;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피딘리]-6-카르복사미드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;
N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
(S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 염산염;
6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(3-메틸피리딘-4-)일-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
(S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
(S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
(S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;
(S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;

(S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
(S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;
N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드
(R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

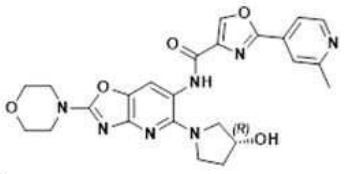
5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
(S)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염
N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
(R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
(S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-3-카르복사미드 염산염;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;
N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드; 및
N-(5-(2-히드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

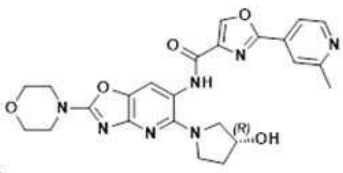
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체로부터 선택되는, 방법.

청구항 122



제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 인, 방법.

청구항 123



제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제 100 내지 400 mg을 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 125

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제 200 내지 400 mg을 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 126

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제 250 내지 350 mg을 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 127

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg 또는 약 500 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 128

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375mg, 또는 약 400mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 129

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 300 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 130

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 200 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 131

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 225 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 132

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 250 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 133

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 275 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 134

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 300 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 135

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 325 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하

는, 방법.

청구항 136

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 350 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 137

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 375 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 138

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 400 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 139

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg 또는 약 500 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 140

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 50 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 141

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 75 mg의 IRAK4 억제제를 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 142

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 100 mg의 IRAK4 억제제를 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 143

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 125 mg의 IRAK4 억제제를 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 144

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 150 mg의 IRAK4 억제제를 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 145

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제는 상기 대상체에게 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 146

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 200 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 147

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 225 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 148

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 250 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 149

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 275 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 150

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 300 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 151

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 325 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 152

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 350 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 153

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 375 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 154

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 400 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 155

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 50 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 156

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 75 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 157

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 100 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 158

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 125 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 159

제122항 또는 제123항에 있어서, 약 150 mg의 IRAK4 억제제를 상기 대상체에게 1일 1회 경구 투여하는 단계를

포함하는, 방법.

청구항 160

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4-변형 화합물은 PF-06650833 또는 BAY 1830839인, 방법.

청구항 161

제91항에 있어서, 상기 IRAK4 분해제는 KT-474인, 방법.

청구항 162

제1항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 BCL-2 억제제를 공동으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 163

제162항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스인, 방법.

청구항 164

제162항에 있어서, 베네토클락스 400 mg을 매일 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 165

제163항에 있어서, 상기 베네토클락스는 경구 투여되는, 방법.

청구항 166

제163항에 있어서, 400 mg의 베네토클락스를 매일 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 167

제1항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 BTK 억제제를 공동으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 168

제167항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM7 1224인, 방법.

청구항 169

제167항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 아칼라브루티닙인, 방법.

청구항 170

제169항에 있어서, 200 mg의 아칼라브루티닙을 매일 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 171

제169항에 있어서, 상기 아칼라브루티닙은 경구 투여되는, 방법.

청구항 172

제169항에 있어서, 200 mg의 아칼라브루티닙을 매일 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 173

제167항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 이브루티닙인, 방법.

청구항 174

제173항에 있어서, 420 mg의 이브루티닙을 매일 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 175

제173항에 있어서, 560 mg의 이브루티닙을 매일 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 176

제173항에 있어서, 상기 이브루티닙은 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 177

제173항에 있어서, 420 mg의 이브루티닙을 매일 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 178

제173항에 있어서, 560 mg의 이브루티닙을 매일 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 179

제169항에 있어서, 상기 BTK 억제제는 자누브루티닙인, 방법.

청구항 180

제179항에 있어서, 160 mg의 자누브루티닙을 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 181

제179항에 있어서, 320 mg의 자누브루티닙을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 182

제179항에 있어서, 상기 자누브루티닙은 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 183

제179항에 있어서, 160 mg의 자누브루티닙을 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 184

제179항에 있어서, 320 mg의 자누브루티닙을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 185

제1항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 혈액 악성종양인, 방법.

청구항 187

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 비호지킨 림프종인, 방법.

청구항 188

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 백혈병 또는 림프종인, 방법.

청구항 189

제186항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 골수성 백혈병, 골수모양 백혈병(예: 급성 골수모양 백혈병), 골수이형성 증후군, 림프구성 백혈병(예: 급성 림프구성 백혈병), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 여포성 림프종, 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)(예: DLBCL 또는 ABC-DLBLC), 외투세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM), 다발성 골수종, 변연부 림프종(MZL),

버킷 림프종, 비버킷 고급 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 형질전환 고급 B 세포 림프종(HGBL), 림프형질세포 림프종(LPL), 중추신경계 림프종(CNSL) 또는 MALT 림프종인, 방법.

청구항 190

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 골수성(myelogenous) 백혈병인, 방법.

청구항 191

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 골수모양(myeloid) 백혈병(예: 급성 골수모양 백혈병)인, 방법.

청구항 192

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 급성 골수모양 백혈병(예: AML)인, 방법.

청구항 193

제192항에 있어서, 상기 AML은 원발성(primary) AML인, 방법.

청구항 194

제192항에 있어서, 상기 AML은 속발성(secondary) AML인, 방법.

청구항 195

제192항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AML은 치료 관련 AML인, 방법.

청구항 196

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 골수이형성 증후군인, 방법.

청구항 197

제196항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군은 고등급인, 방법.

청구항 198

제196항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군은 저등급인, 방법.

청구항 199

제196항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군은 고위험인, 방법.

청구항 200

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 림프구성 백혈병(예: 급성 림프구성 백혈병)인, 방법.

청구항 201

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)인, 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 상기 CLL은 고위험 CLL인, 방법.

청구항 203

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 소림프구성 림프종(SLL)인, 방법.

청구항 204

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 여포성 림프종인, 방법.

청구항 205

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

청구항 206

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 활성화된 B 세포-유사(ABC) DLBCL인, 방법.

청구항 207

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 배 중심 B 세포-유사(GCB) DLBCL인, 방법.

청구항 208

제205항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DLBCL은 림프절외인, 방법.

청구항 209

제205항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DLBCL은 림프절외 다리 림프종, 림프절외 고환 림프종 또는 림프절외 달리 명시되지 않은(NOS) 유형 림프종인, 방법.

청구항 210

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 외투세포 림프종인, 방법.

청구항 211

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 발덴스트롬 매크로글로불린혈증인, 방법.

청구항 212

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 213

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 변연부 림프종인, 방법.

청구항 214

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 버킷 림프종인, 방법.

청구항 215

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 비버킷 고등급 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 216

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 림프절외 변연부 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 217

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 형질전환된 고등급 B-세포 림프종(HGBL)인, 방법.

청구항 218

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 림프형질세포성 림프종(LPL)인, 방법.

청구항 219

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 CNS 림프종인 방법.

청구항 220

제219항에 있어서, 상기 CNS 림프종은 원발성 CNS 림프종(PCNSL)인, 방법.

청구항 221

제186항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 MALT 림프종인 방법.

청구항 222

제186항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 재발성인, 방법.

청구항 223

제186항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 악성종양은 불응성인, 방법.

청구항 224

제185항에 있어서, 상기 암은 뇌암, 신장암, 간암, 위암, 음경암, 질암, 난소암, 위암, 유방암, 방광암, 결장암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 자궁경부암, 표피암, 전립선암 또는 두경부암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 225

제185항에 있어서, 상기 암은 췌장암인, 방법.

청구항 226

제185항에 있어서, 상기 암은 결장암인, 방법.

청구항 227

제224항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인, 방법.

청구항 228

제224항 내지 제227항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 재발성인, 방법.

청구항 229

제224항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 불응성인, 방법.

청구항 230

제1항 내지 제229항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 BTK 억제제의 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 231

제230항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM7 1224의 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 232

제230항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 이브루티닙의 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 233

제230항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 아칼라브루티닙의 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 234

제1항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 235

제234항에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 236

제234항에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애는 눈 알레르기, 결막염, 건성각결막염, 춘계결막염, 알레르기성 비염, 자가면역 혈액 장애, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈, 특발성 혈소판감소증, 전신 홍반

루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 피부경화증, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 과민성 장 증후군, 셀리악병, 치주염, 유리질막병, 신장 질환, 사구체 질환, 알코올성 간 질환, 다발성 경화증, 내분비 눈병증, 그레이브스병, 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 원발성 담즙성 간경변증, 포도막염(전방 또는 후방), 쇼그렌 증후군, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신성 소아 특발성 관절염, 신염, 혈관염, 게실염, 간질성 방광염, 사구체신염, 특발성 신증후군, 미세 변화 신장증, 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 렙토스피라증 신장질환, 녹내장, 망막질환, 두통, 통증, 복합부위통증증후군, 심장비대증, 근육 소모, 이화 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무한성 두드러기 형성이상증(anhidrotic urticarial dysplasia), 베체트병, 색소실조증, 파제트병, 췌장염, 유전성 주기열 증후군, 천식, 급성 폐손상, 급성 호흡곤란 증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 섬유화염, 위염, 위장염, 비강염, 안구 알레르기, 실리카 유발 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 낭포성 섬유증, 산 유발성 폐 손상, 폐고혈압, 다발신경병증, 백내장, 전신 경화증과 관련된 근육 염증, 봉입체 근염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨병, 편평태선, 맹장염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 소아 류마티스 관절염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 헤노호 쉰라인(Henoch-Schonlein) 자반증, 간염, 화농한선염, 면역글로불린 A 신병증, 간질성 폐질환, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 담마진, 정맥염, 간질성폐렴, 폐렴, 다발성근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 궤양성 대장염, 혈관염, 외음염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 심상성 천포창, 잎사귀 천포창, 부신생물성 천포창, 수포성 표피박리증, 급성 또는 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크리오피린 관련 주기 증후군(CAPS) 및 골관절염인, 방법.

청구항 237

제234항에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애는 고사이토킨혈증인, 방법.

청구항 238

제237항에 있어서, 상기 고사이토킨혈증은 감염원에 의해 유도되는 것인, 방법.

청구항 239

제238항에 있어서, 상기 감염원은 바이러스인, 방법.

청구항 240

제239항에 있어서, 상기 바이러스는 코로나바이러스(예: COVID-19)인, 방법.

청구항 241

제238항에 있어서, 상기 감염원은 박테리아인, 방법.

청구항 242

제234항에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애는 이식편대숙주병(GVHD)인, 방법.

청구항 243

제234항에 있어서, 상기 GVHD는 만성 이식편대숙주병(cGVHD)인, 방법.

청구항 244

제234항에 있어서, 상기 GVHD는 경피성 GVHD, 스테로이드 내성 GVHD, 시클로스포린 내성 GVHD, GVHD, 구강 GVHD, 망상 구강 GVHD, 미란성 GVHD 또는 궤양성 구강 GVHD인, 방법.

청구항 245

제243항 또는 제244항에 있어서, 상기 GVHD는 경피성 GVHD인, 방법.

청구항 246

제243항 또는 제244항에 있어서, 상기 GVHD는 구강 GVHD인, 방법.

청구항 247

제243항 또는 제244항에 있어서, 상기 GVHD는 망상 구강 GVHD인, 방법.

청구항 248

제243항 또는 제244항에 있어서, 상기 GVHD는 미란성 GVHD인, 방법.

청구항 249

제243항 또는 제244항에 있어서, 상기 GVHD는 궤양성 구강 GVHD인, 방법.

청구항 250

제243항 내지 제249항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 중첩 만성 GVHD인, 방법.

청구항 251

제243항 내지 제249항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 전형적인 만성 GVHD인, 방법.

청구항 252

제243항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 스테로이드 내성 GVHD인, 방법.

청구항 253

제243항 내지 제251항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 시클로스포린 내성 GVHD인, 방법.

청구항 254

제243항 내지 제253항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 불응성인, 방법.

청구항 255

제243항 내지 제253항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GVHD는 재발성인, 방법.

청구항 256

제1항 내지 제255항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 만성 빈혈과 관련된 것인, 방법.

청구항 257

제1항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 만성 빈혈인, 방법.

청구항 258

제1항 내지 제257항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 수혈 의존성과 관련된 것인, 방법.

청구항 259

제1항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 성인 인간인, 방법.

청구항 260

제1항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 적어도 하나의 항암 요법(예: 항암 요법 또는 항염증 요법)을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 261

제260항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 하나의 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 262

제260항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 2가지 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 263

제260항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 3가지 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 264

제260항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 4가지 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 265

제260항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 5가지 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 266

제260항 내지 제265항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항암 요법은 항-CD20 항체, 질소 머스타드, 스테로이드, 퓨린 유사체, DNA 토포이소머라제 억제제, DNA 인터칼레이터, 튜불린 억제제, BCL-2 억제제, 프로테아좀 억제제, 톨 유사 수용체 억제제, 키나제 억제제, SRC 키나제 억제제, PI3K 키나제 억제제, BTK 억제제, 글루타미나제 억제제, 스테로이드, PD-1 억제제 PD-L1 억제제 및 메틸화제; 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 267

제260항 내지 제266항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 이브루티닙, 리툭시맙, 벤다무스틴, 보르테조밉, 덱사메타손, 클로람부실, 클라드리빈, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 베네토클락스, 이포스파미드, 프레드니손, 오프로조밉, 익사조밉, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, IMO-08400, 이델라리십, 움브렐라십, CB-839, 플루다라빈 및 탈리도마이드; 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 268

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법은 덱사메타손인, 방법.

청구항 269

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 이브루티닙인, 방법.

청구항 270

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 이브루티닙 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 271

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 벤다무스틴인, 방법.

청구항 272

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 벤다무스틴 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 273

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 보르테조밉인, 방법.

청구항 274

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 보르테조밉 및 덱사메타손인, 방법.

청구항 275

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 보르테조밉 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 276

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 보르테조밉, 리툭시맙 및 덱사메타손인, 방법.

청구항 277

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 클로람부실인, 방법.

청구항 278

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 클라드리빈인, 방법.

청구항 279

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 클라드리빈 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 280

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리툭시맙(즉, CHOP-R)인, 방법.

청구항 281

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 시클로포스파미드, 프레드니손 및 리툭시맙(즉, CPR)인, 방법.

청구항 282

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 플루다라빈인, 방법.

청구항 283

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 플루다라빈 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 284

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 285

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 리툭시맙인인, 방법.

청구항 286

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 리툭시맙, 시클로포스파미드 및 덱사메타손(즉, RCD)인, 방법.

청구항 287

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 탈리도마이드인, 방법.

청구항 288

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 탈리도마이드 및 리툭시맙인, 방법.

청구항 289

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 베네토클락스인, 방법.

청구항 290

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손(즉, R-CyBorD)인, 방법.

청구항 291

제260항 내지 제267항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 저메틸화제인, 방법.

청구항 292

제1항 내지 제291항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 저메틸화제를 적어도 6주기 받은 적이 있는, 방법.

청구항 293

제1항 내지 제292항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 에토포시드 화학동원 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 294

제1항 내지 제293항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 골수 이식을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 295

제1항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 조혈 세포 이식을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 296

제1항 내지 제295항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 줄기 세포 이식을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 297

제1항 내지 제296항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 자가 줄기 세포 이식을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 298

제1항 내지 제297항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 동종 줄기 세포 이식을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 299

제1항 내지 제298항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈 및 멜팔란(즉, BEAM 컨디셔닝)을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 300

제1항 내지 제299항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 재유도 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 301

제1항 내지 제300항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 부분 반응(partial response)를 달성한 적이 있는, 방법.

청구항 302

제1항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 우수한 부분 반응을 달성한 적이 있는, 방법.

청구항 303

제1항 내지 제302항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 완전 반응을 달성한 적이 있는, 방법.

청구항 304

제1항 내지 제303항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RICTOR에 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 305

제1항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 RICTOR에 N1065S 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 306

제1항 내지 제305항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 MYD88에 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 307

제1항 내지 제306항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 MYD88에 L265P 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 308

제1항 내지 제307항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 TET2에 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 309

제1항 내지 제308항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CXCR4에 돌연변이를 갖지 않는 것인, 방법.

청구항 310

제1항 내지 제308항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CXCR4에 돌연변이를 갖는 것인, 방법.

청구항 311

제1항 내지 제310항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 조기 진행을 보이는 것인, 방법.

청구항 312

제1항 내지 제311항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 BTK 억제제를 받은 적이 없는 것인, 방법.

청구항 313

제1항 내지 제312항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제의 투여 후 상기 대상체는 부분 반응을 달성하는 것인, 방법.

청구항 314

제1항 내지 제312항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제의 투여 후 상기 대상체는 우수한 부분 반응을 달성하는 것인, 방법.

청구항 315

제1항 내지 제312항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제의 투여 후 상기 대상체는 완전 반응을 달성하는 것인, 방법.

청구항 316

제1항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제의 투여 후 상기 대상체의 IL-1 유도 신호 전달은 감소하는 것인, 방법.

청구항 317

제1항 내지 제316항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제의 투여 후 상기 대상체의 사이토카인 생성은 감소하는 것인, 방법.

청구항 318

제1항 내지 제317항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IRAK4 억제제는 질환 진행 또는 허용할 수 없는 독성까지 투여되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 제63/340,692호의 우선권 이익을 주장하며, 이의 내용은 본원에 참조로 완전히 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 인터루킨-1(IL-1) 수용체 관련 키나제 4(IRAK4)는 Toll/IL-1 수용체(TIR)에 의한 신호 전달에 필수적인 역할을 하는 세린/트레오닌 키나제 효소이다. 다양한 IRAK 효소는 인터루킨-1 수용체(IL-1R) 및 Toll-유사 수용체(TLR)에 의해 매개되는 신호 전달 경로의 핵심 구성요소이다(문헌[Janssens, S, 외 Mol. Cell. 11, 2003, 293-302]). 포유류 IRAK 계열에는 IRAK1, IRAK2, IRAK3 및 IRAK4의 4개의 구성원이 있다. 이러한 단백질은 MyD88 계열 어댑터(adaptor) 단백질 및 중앙에 위치한 키나제 도메인과의 상호 작용을 매개하는 전형적인 N-말단 사멸 도메인을 특징으로 한다. MyD88뿐만 아니라 IRAK 단백질은 IL-18 수용체(문헌[Kanakaraj, 외 J. Exp. Med. 189(7):1999, 1129-38]) 및 LPS 수용체(문헌[Yang, 외, J. Immunol. 163, 1999, 639-643])의 활성화에 의해 유발되는 신호를 포함하여 IL-1R 수용체에서 유래하는 것 이외의 신호를 전달하는데 역할을 하는 것으로 나타났다. 포유류 IRAK 계열의 4개 구성원 중 IRAK4는 "마스터 IRAK"인 것으로 간주된다. 과발현 조건에서 모든 IRAK는 핵 인자-kB(NF-kB) 및 스트레스-유도 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPK) 신호 전달 캐스케이드의 활성화를 매개할 수 있다. 그러나 IRAK-1 및 IRAK4만이 활성 키나제 활성을 갖는 것으로 나타났다. IRAK-1 키나제 활성은 IL-1-유도 NF-kB 활성화에서 그 기능에 불필요할 수 있지만(문헌[Kanakaraj 외, J. Exp. Med. 187(12), 1998, 2073-2079] 및 문헌[Xiaoxia Li, 외 Mol. Cell. Biol. 19(7), 1999, 4643-4652]), IRAK4는 신호 전달을 위해 키나제 활성을 필요로 한다(문헌[Li S, 외 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8), 2002, 5567-5572] 및 문헌[Lye, E 외, J. Biol. Chem. 279(39): 2004, 40653-8]). Toll-유사/IL-1R 신호 전달 및 면역학적 보호에서 IRAK4의 중심적인 역할을 고려할 때, IRAK4 억제제는 염증성 질환, 패혈증 및 자가면역 장애에서 가치 있는 치료제로 관련되어 왔다(문헌[Wietek C, 외, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215]).

[0004] IRAK4가 결여된 마우스는 생존 가능하며 IL-1, IL-18 또는 LPS에 반응하여 염증성 사이토카인 생성의 완전한 폐기를 나타낸다(문헌[Suzuki 외 Nature, 416(6882), 2002, 750-756]). 유사하게, IRAK4가 결여된 인간 환자는 면역력이 심각하게 손상되어 이러한 사이토카인에 반응하지 않는다(문헌[Medvedev 외 J. Exp. Med., 198(4), 2003, 521-531] 및 문헌[Picard 외 Science 299(5615), 2003, 2076-2079]). 비활성 IRAK4를 포함하는 녹인(knock-in) 마우스는 지질다당류- 및 CpG- 유도 쇼크에 대해 완전한 내성이 있었고(문헌[Kim TW, 외 J Exp Med 204: 2007, 1025 -36] 및 문헌[Kawagoe T, 외 J Exp Med 204(5): 2007, 1013-1024]) IRAK4 키나제 활성이 TLR 리간드에 반응하여 사이토카인 생성, MAPK 활성화 및 NF-kB 조절 유전자 유도에 필수적이라는 것을 보여주었다(문헌[Koziczak-Holbro M, 외 J Biol Chem; 282(18): 2007;13552-13560]). 마우스에서 IRAK4 키나제(IRAK4 KI)의 불활성화는 CNS 내로의 염증 세포 침윤 감소 및 항원 특이적 CD4+ T-세포 매개 IL-17 생성 감소로 인해 EAE에 대한 내성으로 이어진다(문헌[Kirk A 외 The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577]).

[0005] 비호지킨(non-Hodgkin) 림프종(NHL)은 미국에서 2020년에 약 78,000건의 새로운 사례와 20,000건의 사망이 추정되는 성인에서 가장 흔한 혈액 악성종양이다. NHL을 구동하는 분자 병리학은 다양하지만, 공통 주제는 NF-kB 신호 전달 경로의 활성에 관한 것이다. 이 경로를 구동하는 특정 분자 변화는 NHL의 하위집합임이 확인되었다. 예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종(Diffuse large B-cell lymphoma)(이하 "DLBCL"이라고도 함)은 림프절에서 또는 림프계 외부에서, 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 뼈 또는 뇌에서 발생할 수 있는 공격적인 림프종이다. DLBCL은 항체 생성을 담당하는 백혈구의 일종인 B 세포의 암이다. 그것은 성인에서 가장 흔한 유형의 비호지킨 림프종으로, 연간 발생이 10만 명당 7 내지 8건이다. 이 암은 주로 고령자에서 발생하며, 진단 연령의 중앙값이 약 70세이지만, 드물게 어린이와 젊은 성인에서도 발생할 수 있다. DLBCL은 공격적인 종양이며 이 질병의 첫 징후는 전형적으로 빠르게 성장하는 덩어리를 관찰하는 것이다. 5년 생존율은 58%에 불과하다. DLBCL에는 기원 세포에 따라 명명된 하위 유형이 있으며, 배 중심 B-세포-유사(GCB: germinal center B-cell-like) 및 활

성화 B-세포-유사(ABC: activated B-cell-like)를 포함한다. 그들은 예후가 나쁘고 어떤 경우에는 치료에 대한 특별한 접근 방식이 필요하다는 점에서 상이하다.

[0006] NHL의 다른 예는 Waldenstrom의 매크로글로불린혈증(WM)이다. WM은 두 가지 유형의 B 세포인 림프형질세포 및 형질 세포에 영향을 미치는 비호지킨 림프종이다. WM은 질환에 관여하는 세포에 의해 만들어지고 분비되는 순환 항체인 면역글로불린 M(IgM) 수준이 높은 것이 특징이다. WM은 미국에서 연간 약 1,500건에 불과한 희귀 질환이다. WM에 대한 허용된 단일 치료법은 없으며 질환의 분자 기반에 대한 지식의 차이로 인해 임상 결과에 현저한 변화가 있다. 객관적 반응률은 높지만(> 80%) 완전 반응률은 낮다(0-15%).

[0007] 다른 유형의 비호지킨 림프종에는 맨틀 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 여포성 림프종(FL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소 림프구성 림프종(SLL), CNS 림프종 및 고환 림프종이 포함된다. 비호지킨 림프종은 감염원(Epstein-Barr 바이러스, C형 간염 바이러스 및 인간 T-세포 백혈병 바이러스), 방사선 및 화학 요법 치료, 자가 면역 질환과 같은 다양한 요인에 의해 발생할 수 있다. 집단적으로, 비호지킨 림프종은 일생 동안 미국 인구의 2.1%에 영향을 미친다. 진단 후 5년 이상 생존하는 사람의 비율은 71%이다.

[0008] 전술한 관점에서, IRAK4와 관련된 암 및 기타 질환의 치료를 위한 추가 요법에 대한 명확하고 충족되지 않은 요구가 있다.

발명의 내용

[0009] 특정 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0010] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플을 얻는 단계;

[0011] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0012] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출된 경우, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0013] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0014] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0015] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

[0016] 생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0017] 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

[0018] 제1 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0019] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0021] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

[0022] 생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0023] 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

[0024] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0025] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출되고 제1바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0026] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0027] **도 1**은 전형적인 NF-κB 신호 전달 경로와 관련 과정, 그리고 막, 세포질, 및 핵에서 IRAK4 발현 양과 관련된 항체 복합체를 보여주는 암 세포의 개략도이다.

도 2a는 샘플에서 IRAK4의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 34%.

도 2b는 샘플에서 NF-κB p-p65 S536의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 34%.

도 2c는 샘플에서 NF-κB p-p50 S337의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 34%.

도 3a는 샘플에서 IRAK4의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 음성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 47%.

도 3b는 샘플에서 NF-κB p-p65 S536의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 음성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 47%.

도 3c는 샘플에서 NF-κB p-p50 S337의 발현 양을 보여주는, AML 환자로부터 얻은 ICH 염색된, 삼중 음성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 47%.

도 4a는 샘플에서 IRAK4의 발현 양을 보여주는, ICH 염색된, 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 3%

도 4b는 샘플에서 NF-κB p-p65 S536의 발현 양을 보여주는, ICH 염색된, 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 3%.

도 4c는 샘플에서 NF-κB p-p50 S337의 발현 양을 보여주는, ICH 염색된, 양성 골수 흡인물 응고 샘플을 포함하는 훈련 샘플의 대표적인 이미지이다. 모세포: 3%.

도 5a는 p-IRAK1 T387의 핵 발현 양을 보여주는, AML 훈련 샘플 ABS04b의 대표적인 이미지이다.

도 5b는 p-IRAK1 T387 발현의 음성 염색을 보여주는, AML 훈련 샘플 ABS2의 대표적인 이미지이다.

도 6a 내지 **도 6d**는 IRAK4(a), p-IRAK1 T387(b), NF-κB p-p50 S337(c), 및 NF-κB p-p65 S536(d)의 사중 양성 핵 염색을 보여주는, 2차 AML 사례에서 얻은 FFPE 골수 흡인물 응고(훈련 샘플 01b)의 연속 절편에 대한 대표적인 IHC 이미지이다.

도 7a 내지 **도 7c**는 IRAK4(a), NF-κB p-p50 S337(b), NF-κB p-p65 S536(c)의 삼중 음성 염색 시험을 보여주는, 진행성 AML 사례에서 얻은 FFPE 골수 흡인물 응고의 연속 절편에 대한 대표적인 IHC 이미지이다.

도 8a 내지 **도 8c**는 IRAK4(a), NF-κB p-p50 S337(b), NF-κB p-p65 S536(c)의 삼중 양성 염색 시험을 보여주는, AML 사례에서 얻은 FFPE 골수 흡인물 응고의 연속 절편에 대한 대표적인 IHC 이미지이다.

도 9는 헤마톡실린 대조염색 전후의 삼중 양성 IRAK4 세포질 염색 조직 절편의 대표적인 이미지이다. AML 사례, FFPE 골수 흡인물 응고 샘플로부터의 절편.

도 10a 내지 **도 10c**는 삼중 양성 세포질 염색 시험에서 IRAK4(a), NF-κB p-p50 S337(b), NF-κB p-p65 S536(c)의 세포질 염색을 보여주는 대표적인 이미지이다.

도 11a 및 **11b**는 MYD88 발현에 대한 삼중 양성(a) 또는 음성(b) 핵 염색 시험의 대표적인 이미지이다.

도 12a 내지 **도 12d**는 OCI-LY3 이종이식 종양(MYD88-mut)으로부터의 조직 절편에 대한 염색 실험 결과를 보여주는 대표적인 이미지이다. 이미지는 각 샘플의 세포 핵에서 IRAK4(a), 세포질에서 MYD-88(b), 세포 핵에서 NF-κB p-p65(c), 및 세포 핵에서 NF-κB p-p50(d)의 발현을 보여준다.

도 13a 및 **13b**는 림프종 이종이식 종양에서 수집한 조직 절편에서 IRAK4 발현을 보여주는 IHC 염색의 대표적인 이미지이다. 핵 발현(a) 및 세포질 발현(b)이 보여진다.

도 14a 및 **14b**는 IRAK4의 샘플 양성 핵 발현(a) 및 IRAK4의 샘플 음성 핵 발현(b)을 보여주는, 림프종 훈련 샘플에서 IRAK4 IHC 염색의 대표적인 이미지이다.

도 15a 및 **15b**는 IRAK4의 핵 발현(a) 및 NF-κB p-p50의 핵 발현(b)을 보여주는 림프종 조직 절편에서 IHC 염색의 대표적인 이미지이다.

도 16은 백혈병 및 림프종 세포주로부터의 핵 추출물에서 IRAK4 및 MYD88의 발현에 대한 Western 면역블로팅 시

험 결과를 보여주는 이미지이다. Western 면역블롯팅 시험 결과는 IHC 염색 실험에서의 관찰을 뒷받침한다.

도 17은 AML 골수 훈련 샘플(모세포: 84%)에서 FLT3 염색의 대표적인 이미지이다.

도 18은 화합물 1을 특정 투여량으로 투여받은 인간 환자에 대한 용량-의존적 객관적 반응을 보여준다.

도 19는 어댑터 단백질 MYD88을 갖는 IRAK1/4 복합체의 개략도이다. 기질이 IL-R1 또는 TLR에 결합한 후 MYD88 활성화는 IRAK-1 인산화를 허용하는 IRAK4/1 복합체를 모집한다. 그 다음 인산화된 IRAK-1은 TRAF-6에 결합하여 염증 및 종양 촉진을 일으키는 NF-kB 신호 전달을 활성화한다. MYD88-L265P 돌연변이는 이 경로의 지속적인 상향 조절로 이어진다. 화합물 1은 IRAK4를 억제한다.

도 20은 화합물 1을 특정 투여량으로 투여받은 인간 환자에 대한 용량-의존적 객관적 반응을 보여준다.

도 21은 화합물 1을 투여받은 특정 인간 환자의 반응을 보여준다.

도 22a 내지 **도 22c**는 비호지킨 림프종의 특정 생체내 모델에 대한 화합물 1의 효능을 보여준다. 각 경우에, 화합물 1의 투여는 종양 성장을 감소시켰다.

도 23은 이브루티닙과 조합된 화합물 1의 효능을 보여준다. 화합물 1과 이브루티닙의 조합은 화합물 1 또는 이브루티닙 단독과 비교하여 종양 성장의 상승적 감소를 입증하였다.

도 24는 인간에 대한 화합물 1의 예시적인 투여량의 경구 약리학적 프로필을 보여준다. 경구 투여 후, 화합물 1은 투여 후 0.5 내지 8시간에 관찰되는 최대 혈장 농도로 빠르게 흡수된다. 화합물 1은 노출의 용량-비례적 증가를 나타내며 약 6시간의 반감기를 갖는다. 다수의 1일 단일 용량을 투여한 후, 최소 내지 전무의 축적이 관찰된다. 다수의 1일 2회 용량을 투여한 후, 정상 상태에서 중간 정도의 축적이 관찰된다. 요약하면, 화합물 1의 경구 약동학이 바람직하다.

도 25는 300 mg BID를 투여받은 대상체에 대한 종양 부담의 백분율 감소를 보여준다. 화합물 1은 연구 1-2년차에 있었던 3명의 환자를 포함하여 RP2D에서 허용가능한 안전성 및 내약성 프로필을 갖는다.

도 26a는 원발성 MDS/AML 조혈 줄기 및 전구 세포(HSCP: Hematopoietic Stem and Progenitor Cell)로부터의 적혈구 분화에 대한 화합물 1의 예시적인 농도의 효과를 보여준다.

도 26b는 원발성 MDS/AML 조혈 줄기 및 전구 세포(HSCP)로부터의 호중구성 분화에 대한 화합물 1의 예시적인 농도의 효과를 보여준다.

도 27a는 12.5 mg/kg에서 6주 치료 후 백혈병 제로그래프(xerograph)에서 비장 중량에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다.

도 27b는 12.5 mg/kg에서 6주 치료 후 백혈병 제로그래프에서 간 중량에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다.

도 27c는 12.5 mg/kg에서 6주 치료 후 백혈병 제로그래프에서 골수 내 백혈병 세포의 %에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다. 화합물 1은 THP-1 제로그래프에서 질환 부담을 감소시켰다.

도 28은 실시예 4에 기재된 연구 설계를 예시한다.

도 29a는 NF-kB 포스포-p50 발현에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다. 전처리 생검에서 NF-kB 포스포-p50 단백질 발현은 림프종 수축 또는 안정 질환(Stable Disease: SD)과 관련이 있다. SD는 안정 질환을 의미하고 PD는 진행성 질환을 의미한다.

도 29b는 NF-kB 포스포-p50 발현에 대한 화합물 1의 효과를 보여준다. NF-kB 포스포-p50 발현의 억제는 화합물 1이 IRAK4를 억제하고 NF-kB를 하향 조절하고 있음을 나타낸다. 화합물 1로 처리하는 동안 NF-kB 포스포-p50 발현이 억제된다(양성에서 음성으로 변화).

도 29c는 인간 편도선 세포 및 림프종 세포에서의 NF-kB 포스포-p50 발현을 나타낸다. NF-kB 포스포-p50의 발현은 림프종 세포에서 증가한다.

도 30a는 DMSO 또는 화합물 1로 처리된 OCL-LY10 세포의 웨스턴 블롯(Western Blot)이다. 화합물 1로 처리하면 NF-kB 포스포-p50의 발현이 하향 조절된다.

도 30b는 DMSO 또는 화합물 1로 처리된 AML 세포의 웨스턴 블롯이다. 화합물 1로 처리하면 NF-kB 포스포-p50의 발현이 하향 조절된다.

도 31a 및 **31b**는 샘플에서 NF-kB p-p50의 발현을 보여주는 AML 환자로부터 얻은 FFPE BM 샘플의 대표적인 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 성인 백혈병 중 두 번째로 가장 흔한 형태인 급성 골수성 백혈병(AML)은 여전히 매우 치명적인 질환이다. 인터루킨-1 수용체 관련 키나제 4(IRAK4)는 인간 AML에서 잠재적인 치료 표적으로 입증되었다. NF-kappaB 신호 전달 경로의 IRAK4 매개 활성화는 암 세포의 NF-κB 조절 생존 및 항암제내성(chemoresistance)에서 중요한 역할을 할 수 있다. 진행 중인 1상 연구 결과에 따르면 재발성/불응성 AML 및 고위험 MDS 환자에서 IRAK4 억제제 이마부서팁(emavusertib)(화합물 1)의 임상 활성이 입증되었다. 이마부서팁의 동반 진단 개발을 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 면역조직화학적(IHC) 분석법을 개발하고, AML 환자로부터 얻은 골수(BM) 샘플에서 잠재적인 바이오마커의 발현을 조사하였다. 본 개시내용은 인간 AML에서 IHC 염색을 포함하는 IRAK4, NF-kappaB p-p50 및 NF-kappaB p-p65의 발현을 분석하는 방법뿐만 아니라, AML 환자에서 이마부서팁 요법을 위한 잠재적인 바이오마커로서 이러한 분자의 추가 평가에 관한 것이다.

[0029] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 본 발명자들은 인간 백혈병 세포주 및 임상 AML 샘플에서 IRAK4, NF-kappaB p-p50 S337 및 NF-kappaB p-p65 S536 단백질의 발현을 결정하기 위해 IHC 염색 및 면역블롯팅을 사용하였다. 탐색적 바이오마커 평가는 19명의 AML 환자로부터 얻은 포르말린 고정 파라핀 포매 BM 응고 샘플의 연속 절편을 사용하여 수행되었다. 8개의 BM AML 샘플은 Analytical Biological Services에서 구입했으며, 11개의 BM 샘플은 재발성/불응성 AML이 있는 평가 가능한 환자로부터 스크리닝을 통해 얻었다. IHC 염색을 사용하여, 본 발명자들은 9/19 AML 사례의 모세포에서 IRAK4 핵 발현을 발견하였다. 발명자들이 아는 한, 이것은 암 세포에서 IRAK4의 핵 축적을 보여주는 최초의 보고서이다. 임상 AML 샘플에서의 연구 결과를 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 백혈병 세포주 THP-1, HL-60 및 K562에서 제조된 핵 용해물에서 IRAK4 단백질 발현을 검출하였다. AML BM 샘플을 사용하여, 본 발명자들은, 9/19 사례에서 NF-kappaB p-p50 및 p-p65의 핵 축적에 의해 결정된 바와 같이, 모세포에서의 IRAK4 핵 발현이 NF-kappaB의 활성화와 유의미한 상관 관계가 있었음을 발견하였다. 2/19 사례에서 IRAK4의 세포질 발현이 검출된 반면, AML의 8/19 사례에서는 IRAK4, NF-kappaB p-p50 및 p-p65 발현은 검출되지 않았다. 임상 반응 데이터는 이러한 새로운 발견의 맥락에서 제시될 것이다.

[0030] 본 발명자들의 발견은 백혈병 세포에서 이전에 알려지지 않은 IRAK4의 핵 발현을 밝혀냈다. 본 발명자들의 결과는, 인간 AML에서 IRAK4와 NF-kappaB 사이의 새로운 잠재적인 상호작용 방식을 암시하는, 모세포에서 핵 IRAK4, NF-kappaB p-p50 및 p-p65의 공발현(co-expression)을 입증하였다. 백혈병 세포에서 핵 IRAK4의 역할은 아직 조사되지 않았지만, 본 발명자들의 예비 발견은 이마부서팁 치료 계층화에 대한 새로운 관점을 제시하였고, 임상 샘플의 IHC 분석을 통해 새로운 바이오마커 발견의 가능성을 입증한다.

[0031] IRAK4의 활성화는 DNA 결합 및 NF-κB의 전사 활성에 필요한 NF-κB p50의 인산화를 포함한 NF-κB의 신호 전달 경로의 활성화로 이어진다(문헌[Hou S 외 Phosphorylation of serine 337 of NF-κB p50 is critical for DNA binding. *J Biol Chem.* 2003]). NF-κB p65의 전사활성화 도메인(TAD)에 있는 S536에서의 인산화는 p65의 K310에서 증가된 CBP/p300 결합 및 아세틸화를 통해 향상된 전사활성화로 이어진다.

[0032] 특정 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0033] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

[0034] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0035] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출된 경우, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0036] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0037] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0038] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제2 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계;

[0039] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0040] 여기서 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0041] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0042] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제3 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0043] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며'

[0044] 여기서 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0045] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0046] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제4 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)의 존재를 분석하는 단계; 및

[0047] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 존재가 검출된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0048] 여기서 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0049] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0050] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

[0051] 생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0052] 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

[0053] 제1 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0054] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0055] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0056] 생물학적 샘플(들)에서 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0057] 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제2 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계; 및

[0058] 제1 및 제2 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 및 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 둘 다 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0059] 여기서 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0060] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0061] 생물학적 샘플(들)에서 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0062] 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제3 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계; 및

[0063] 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플에서 각각 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0064] 여기서 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0065] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0066] 생물학적 샘플(들)에서 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0067] 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제4 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계; 및

[0068] 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플에서 각각 증가된 경우에만,

IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0069] 여기서 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0070] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고,

[0071] 대상체로부터 하나 이상의 생물학적 샘플(들)을 얻는 단계;

[0072] 생물학적 샘플(들)에서 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0073] 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제1 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

[0074] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0075] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커의 존재가 검출되고, 제1 바이오마커의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

[0076] 여기서 제1 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0077] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0078] 생물학적 샘플(들)에서 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0079] 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제2 바이오마커의 참조 발현 수준을 비교하는 단계;

[0080] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제2 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0081] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커 둘 다의 존재가 검출되고, 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커 둘 다의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커 및 제2 바이오마커 둘 다의 샘플 발현 수준 샘플이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0082] 여기서 제2 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0083] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0084] 생물학적 샘플(들)에서 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0085] 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제3 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계;

[0086] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제3 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0087] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커 각각의 존재가 검출되고, 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커 각각의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커 및 제3 바이오마커 각각의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0088] 여기서 제3 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0089] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은

[0090] 생물학적 샘플(들)에서 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준을 측정하는 단계;

[0091] 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준과 제4 바이오마커의 참조 표현 수준을 비교하는 단계;

[0092] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제4 바이오마커의 존재에 대해 생물학적 샘플(들)을 분석하는 단계; 및

[0093] 생물학적 샘플(들)의 세포 핵에서 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커 및 제4 바이오마커 각각의 존재가 검출되고, 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커, 및 제4 바이오마커 각각의 참조 발현 수준과 비교하여 제1 바이오마커, 제2 바이오마커, 제3 바이오마커, 및 제4 바이오마커 각각의 샘플 발현 수준이 샘플(들)에서 증가된 경우에만, IRAK4 억제제 또는 IRAK4 분해제로부터 선택된 IRAK4-변형 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며;

[0094] 여기서 제4 바이오마커는 IRAK4, NF-κB p-p65, NF-κB p-p50, p-IRAK1, FLT3, 및 MYD88로부터 선택된다.

[0095] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 제1 바이오마커는 IRAK4이다. 다른 구현예에서, 제1 바이오마커는 NF-κB p-p65이다. 또 다른 구현예에서, 제1 바이오마커는 NF-κB p-p50이다. 특정 구현예에서, 제1 바이오마커는 p-IRAK1이다. 다른 구현예에서, 제1 바이오마커는 FLT3이다. 또 다른 구현예에서, 제1 바이오마커는 MYD88이다.

[0096] 특정 구현예에서, 제2 바이오마커는 IRAK4이다. 다른 구현예에서, 제2 바이오마커는 NF-κB p-p65이다. 또 다른 구현예에서, 제2 바이오마커는 NF-κB p-p50이다. 특정 구현예에서, 제2 바이오마커는 p-IRAK1이다. 다른 구현예에서, 제2 바이오마커는 FLT3이다. 또 다른 구현예에서, 제2 바이오마커는 MYD88이다.

[0097] 특정 구현예에서, 제3 바이오마커는 샘플에 존재한다. 그러한 특정 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커는 IRAK4이다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커는 NF-κB p-p65이다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커는 NF-κB p-p50이다. 특정 구현예에서, 제3 바이오마커는 p-IRAK1이다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커는 FLT3이다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커는 MYD88이다.

[0098] 특정 구현예에서, 제4 바이오마커는 샘플에 존재한다. 그러한 특정 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커는 IRAK4이다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커는 NF-κB p-p65이다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커는 NF-κB p-p50이다. 특정 구현예에서, 제4 바이오마커는 p-IRAK1이다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커는 FLT3이다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커는 MYD88이다.

[0099] 일부 구현예에서, 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 핵 발현의 양을 나타내며, 제1 바이오마커의 상응하는 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 핵 발현의 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내며, 제1 바이오마커의 상응하는 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 제1 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제1 바이오마커의 막 발현 양을 나타내며, 제1 바이오마커의 상응하는 참조 발현 수준은 제1 바이오마커의 막 발현 양을 나타낸다.

[0100] 일부 구현예에서, 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 핵 발현의 양을 나타내며, 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 핵 발현 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내고, 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 제2 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제2 바이오마커의 막 발현 양을 나타내며, 제2 바이오마커의 참조 발현 수준은 제2 바이오마커의 막 발현 양을 나타낸다.

[0101] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 핵 발현의 양을 나타내며, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 핵 발현 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제3 바이오마커의 막 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 제3 바이오마커의 참조 발현 수준은 제3 바이오마커의 막 발현 양을 나타낸다.

[0102] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 핵 발현의 양을 나타내며, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 핵 발현 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 세포질 발현 양을 나타낸다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 샘플 발현 수준은 제4 바이오마커의 막 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 제4 바이오마커의 참조 발현 수준은 제4 바이오마커의 막 발현 양을 나타낸다.

[0103] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 IRAK4의 샘플 발현 수준은 IRAK4의 핵 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 IRAK4의 참조 발현 수준은 IRAK4의 핵 발현 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 IRAK4의 샘플 발현 수준은 IRAK4의 세포질 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 IRAK4의 참조 발현 수준은 IRAK4의 세포질 발현 양을 나타낸다.

[0104] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p65의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p65의 핵 발현의 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p65의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p65의 핵 발현 양을 나타낸다. 일부 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p65의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p65의 세포질 발현 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p65의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p65의 세포질 발현 양을 나타낸다.

[0105] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p50의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p50의 핵 발현의 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p50의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p50의 핵 발현 양을 나타낸다. 일부 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p50의 샘플 발현 수준은 NF-κB p-p50의 세포질 발현 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 NF-κB p-p50의 참조 발현 수준은 NF-κB p-p50의 세포질 발현 양을 나타낸다.

[0106] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 p-IRAK1의 샘플 발현 수준은 p-IRAK1의 핵 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 p-IRAK1의 참조 발현 수준은 p-IRAK1의 핵 발현 양을 나타낸다. 다른 구현예에서, 존재하는 경우 p-IRAK1의 샘플 발현 수준은 p-IRAK1의 세포질 발현 양을 나타내며, 존재하는 경우 p-IRAK1의 참조 발현 수준은 p-IRAK1의 세포질 발현 양을 나타낸다.

[0107] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 FLT3의 샘플 발현 수준은 FLT3의 세포질 발현의 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 FLT3의 참조 발현 수준은 FLT3의 세포질 발현 양을 나타낸다. 일부 구현예에서, 존재하는 경우 FLT3의 샘플 발현 수준은 FLT3의 막 발현의 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 FLT3의 참조 발현 수준은 FLT3의 막 발현의 양을 나타낸다.

[0108] 일부 구현예에서, 존재하는 경우 MYD88의 샘플 발현 수준은 MYD88의 핵 발현 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 MYD88의 참조 발현 수준은 MYD88의 핵 발현 양을 나타낸다. 일부 구현예에서, 존재하는 경우 MYD88의 샘플 발현 수준은 MYD88의 세포질 발현 양을 나타낸다. 특정 구현예에서, 존재하는 경우 MYD88의 참조 발현 수준은 MYD88의 세포질 발현 양을 나타낸다.

[0109] 일부 구현예에서, 참조 발현 수준은 상기 질환 또는 장애를 앓지 않는 대상체 또는 복수의 대상체를 나타내거나 그로부터 얻은 값이다. 추가 구현예에서, 참조 발현 수준의 값은 조직 또는 혈액으로부터 얻는다. 더욱 추가 구현예에서, 상기 값은 혈액으로부터 얻는다.

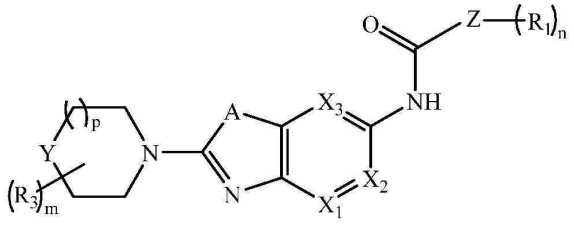
[0110] 특정 구현예에서, IRAK4-변형 화합물은 IRAK4 억제제이다. 다른 구현예에서, IRAK4-변형 화합물은 IRAK4 분해제이다.

[0111] 본 개시내용의 내용과 관련된 방법 및 화합물은 예를 들어, 미국 특허 10,160,753, 9,732,095, 10,758,518, 공개된 미국 특허 출원 20210290628, 미국 출원 17/680,995, 및 PCT 출원 PCT/WO2022/031330 및 PCT/US2021/59668에서 찾을 수 있으며; 이들의 내용은 본원에 참조로, 그리고 특히 본원에 개시된 IRAK4 억제제, 치료 요법, 및 질환 적응증에 대해서는 완전히 포함된다.

[0112] *IRAK4 억제제*

[0113] 대체로, 본원에 개시된 방법은 임의의 IRAK4 억제제로 수행될 수 있다. 예를 들어, 방법은 PCT/IB2015/050119, PCT/IB2015/050217, PCT/IB2015/0054620, PCT/IB2016/054203 및/또는 PCT/IB2016/054229에 개시된 IRAK4 억제제를 사용하여 수행될 수 있다. 전술한 각각의 국제 출원의 내용은 본원에 참조로, 그리고 특히 본원에 개시된 IRAK4 억제제에 대해서는 완전히 포함된다.

[0114] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 하기 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되며,



(I)

[0115]

[0116] 상기 식에서,

[0117] X_1 및 X_3은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2는 CR_2 또는 N이고; 단, X_1, X_2 또는 X_3 중 하나 및 하나 이하는 N이고;

[0118] A는 O 또는 S이고;

[0119] Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

[0120] Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0121] R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$이고;

[0122] R_2는 수소, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aRb$이고; 여기서 치환체는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

[0123] R_3은 각 경우에 알킬 또는 히드록실이고;

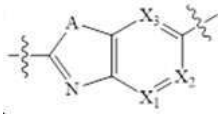
[0124] R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 아실 또는 헤테로시클릴이고;

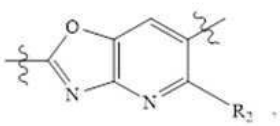
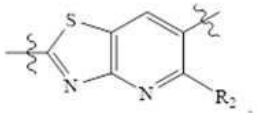
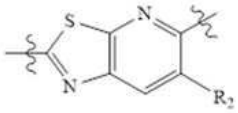
[0125] 'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

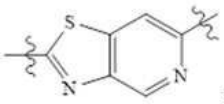
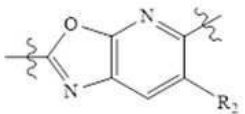
[0126] 'p'는 0 또는 1이다.

[0127] 특정 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 여기서 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고; 'm'은 0이고; 'n'은 1이다.

[0128] 다른 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 여기서 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고; 'm' 및 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 그리고 'p'는 0 또는 1이다.

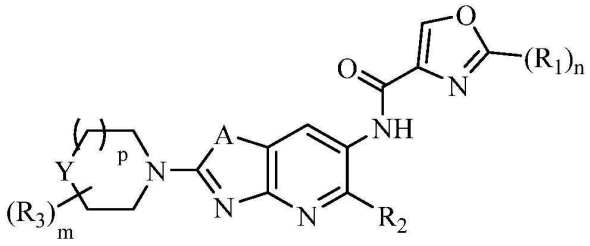
[0129] 특정 구현예에서  는

[0130]   

[0131]  또는  이다.

[0132] 특정 구현예에서, Z는 아릴 또는 5-원 또는 6-원 헤테로시클릴이다. 특정 구현예에서, Z는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피로리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로피라닐 및 아자비시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$로 임의로 치환되고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아실이다.

[0133] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 하기 화학식 (IA) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:

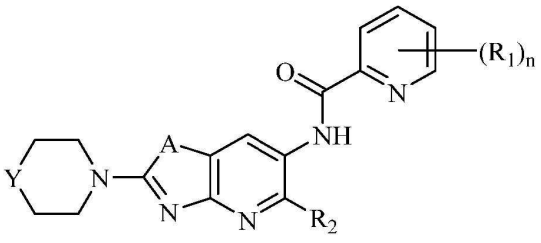


(IA)

[0134]

[0135] 특정 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 여기서 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고; 'n'은 1이다. 다른 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 여기서 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고; 'm'과 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0136] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 하기 화학식 (IB) 또는 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:

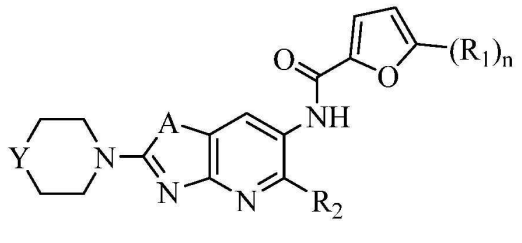


(IB)

[0137]

[0138] 특정 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고, 여기서 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고; 'm'은 0이고; 'n'은 1이다. 다른 구현예에서, A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이고; R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 여기서 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택되고; 'm'과 'n'은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0139] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 하기 화학식 (IC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시된다:



(IC)

[0140]

[0141] 특정 구현예에서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실이다. 다른 구현예에서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 알킬, 아미노알킬, 할로 또는 $-NR_aR_b$이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실이다. 또 다른 구현예에서, R_1은 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 치환체는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 헤테로시클릴이다. 특정 구현예에서, R_1은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다. 특정 구현예에서, R_1은 임의로 치환된 피라졸릴이고, 여기서 치환체는 알킬, 히드록실 또는 $-NR_aR_b$이다. 다른 구현예에서, R_1은 할로이다.

[0142] 특정 구현예에서, R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 여기서 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R_2는 수소, 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$이고, 여기서 치환체는 아미노, 할로 또는 히드록실로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R_2는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 푸라닐 또는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택된 임의로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환체는 히드록실, 할로, 알킬 또는 아미노이다. 특정 구현예에서, R_2는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 또는 피페라지닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 수소이다. 또 다른 구현예에서, R_2는 시클로알킬이다. 특정 구현예에서, R_2는 시클로프로필이다.

[0143] 특정 구현예에서, R_3은 알킬이다.

[0144] 특정 구현예에서, m은 0이고 p는 1이다. 다른 구현예에서, m은 0 또는 2이고, p는 0 또는 1이다.

[0145] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 하기로부터 선택된다:

[0146] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;

[0147] 6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드 염산염;

[0148] N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0149] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 염산염;

[0150] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0151] N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0152] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0153] 6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0154] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0155] 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0156] (S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0157] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;

[0158] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;

[0159] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;

[0160] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0161] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-비피리딘]-6-카르복사미드;

[0162] N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0163] 3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;

[0164] 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;

[0165] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0166] N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0167] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0168] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0169] N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0170] N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0171] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0172] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0173] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0174] 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0175] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0176] 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0177] 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0178] 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0179] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0180] 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0181] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0182] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0183] (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0184] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0185] (R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0186] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0187] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0188] (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0189] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0190] (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0191] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0192] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0193] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0194] N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0195] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 염산염;

[0196] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0197] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0198] N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0199] 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0200] 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0201] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0202] 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0203] 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0204] (S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0205] 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0206] 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0207] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0208] (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0209] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

[0210] (S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;

[0211] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0212] (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0213] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0214] N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0215] (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0216] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0217] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;

[0218] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0219] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;

[0220] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0221] N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0222] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0223] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0224] (S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;

[0225] N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0226] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;

[0227] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0228] (S)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0229] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드

[0230] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0231] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0232] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0233] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0234] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0235] 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;

[0236] N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0237] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0238] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0239] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0240] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-

2-카르복사미드;

[0241] (S)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드

[0242] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드

[0243] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염

[0244] N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0245] N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0246] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0247] N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0248] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0249] N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0250] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0251] N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0252] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0253] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;

[0254] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0255] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0256] 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;

[0257] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0258] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0259] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0260] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

[0261] N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0262] N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0263] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0264] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0265] (S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0266] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0267] N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0268] N-(5-(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0269] N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일) 옥사졸-4-카르복사미드;

[0270] 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0271] N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0272] 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0273] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0274] 5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-3-카르복사미드 염산염;

[0275] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0276] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

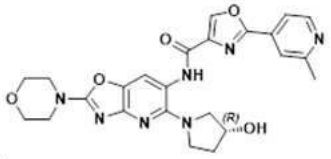
[0277] N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

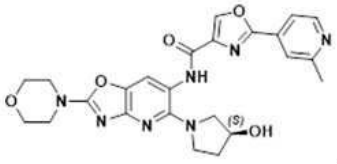
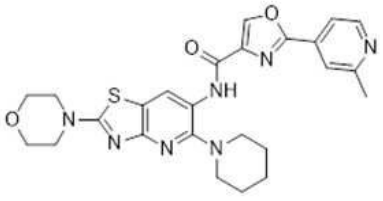
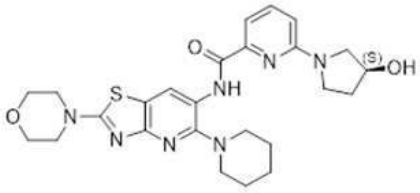
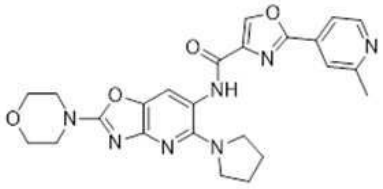
[0278] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

[0279] N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드; 그리고

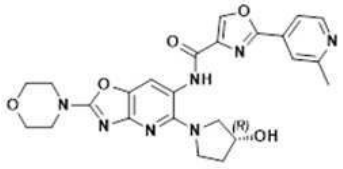
[0280] N-(5-(2-히드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 염산염;

[0281] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

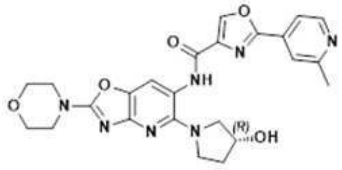
[0282] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 ,


,

,

또는

이다.

[0283]



[0284] 특정의 바람직한 구현예에서, IRAK4 억제제는 (화합물 1)이다. 다른 바람직한 구현예에서, IRAK4 억제제는 의 약학적으로 허용가능한 염이다.



[0285] 화합물 1은 대상체에서 원하는 반응을 유도하는 임의의 양 또는 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 100 내지 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여되거나, 대상체에게 200 내지 1000 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체에게 100 내지 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 200 내지 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정의 바람직한 구현예에서, 대상체에게 250 내지 350 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg 또는 약 500 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg 또는 약 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg 또는 약 300 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 200 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 225 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 250 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 275 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 특히 바람직한 구현예에서, 대상체에게 약 300 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 325 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 350 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 375 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 투여된다.

[0286] 특정 구현예에서, 대상체에게 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg 또는 약 500 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 75 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 100 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 125 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 150 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다.

[0287] 특정의 바람직한 구현예에서, 화합물 1은 대상체에게 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg의

화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 200 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 250 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 특히 바람직한 구현예에서, 대상체에게 약 300 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 325 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 350 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 375 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 400 mg의 화합물 1이 1일당 2회 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 대상체에게 약 50 mg의 화합물 1이 1일당 1회 대상체에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게 약 75 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게 약 100 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게 약 125 mg의 화합물 1이 1일당 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 대상체에게 약 150 mg의 화합물이 1일당 1회 투여된다.

[0288] 다른 구현예에서, IRAK4 억제제는 PF-06650833 또는 BAY 1830839이다.

[0289] *IRAK4 분해제*

[0290] 특정 구현예에서, 방법은 IRAK4 분해제를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, IRAK4 분해제는 KT-474이다.

[0291] *병용 요법*

[0292] 본원에 개시된 방법의 특정 구현예에서, 방법은 대상체에게 BCL-2 억제제를 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정의 바람직한 구현예에서, BCL-2 억제제는 베네토클락스이다. 특정 구현예에서, 방법은 베네토클락스 400 mg을 매일 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 베네토클락스는 경구 투여된다. 특정의 바람직한 구현예에서, 방법은 매일 400 mg의 베네토클락스를 경구 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0293] 다른 구현예에서, 방법은 대상체에게 BTK 억제제를 공동으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM71224이다. 특정 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM71224이다. 특정 구현예에서, BTK 억제제는 아칼라브루티닙이다. 특정 구현예에서, 방법은 매일 200 mg의 아칼라브루티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 아칼라브루티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 방법은 매일 200 mg의 아칼라브루티닙을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정의 바람직한 구현예에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 특정 구현예에서, 방법은 매일 420 mg의 이브루티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 매일 420mg의 이브루티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 이브루티닙은 경구 투여된다. 특정의 바람직한 구현예에서, 매일 420mg의 이브루티닙을 경구 투여한다. 다른 바람직한 구현예에서, 방법은 매일 560mg의 이브루티닙을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, BTK 억제제는 자누브루티닙이다. 특정 구현예에서, 방법은 160 mg의 자누브루티닙을 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 320mg의 자누브루티닙을 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 자누브루티닙은 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 방법은 160 mg의 자누브루티닙을 1일 2회 경구 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 방법은 320mg의 자누브루티닙을 1일 1회 경구 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 하기 중 하나 이상을 공동으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다: ABT-737, BAY-1143572, 5-플루오로우라실, 아비라테론 아세테이트. 아세틸콜린, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아파티닙, 알데스류킨, 알렉티닙, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 아미노레불린산, 아나스트로졸, 아나스트로졸, 아프레피탄트, 삼산화비소, 아스파라기나아제 에르위니아 국화, 아테졸리주맙, 악시티닙, 아자시티딘, 벨리노스타트, 벤다무스틴, 벤질 이소티오시아네이트, 비칼루타미드, 블레오마이신, 블리나투모맙, 보르테조밉, 보수티닙, 브렌툭시맙 베도틴, 부설판, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르필조밉, 카르무스틴, 세리티닙, 세툭시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클로파라빈, 코비메티닙, 코판리십, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다브라페닙, 다카르바진, 닥티노마이신, 다라투무맙, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데피브로티드나트륨, 데가렐릭스, 데닐류킨 디프티톡스, 데노수맙, 덱사메타손, 덱라족산, 디히드로테스토스테론(DHT), 디누툭시맙, 도세탁셀, 독소루비신, 엘로투주맙, 엘트롬보팍, 엔잘루타마이드, 에피루비신, 에피루비신, 에토포사이드, 에베로리무스, 엑세메스탄, 엑세메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈 인산염, 플루타미드, 폴베스트란트, 폴베스트란트, 게피티닙, 젬시타빈, 젬투주맙, 젬투주맙 오조가미신, 글루카르피다제, 고세렐린 아세테이트, 히드록시우레아, 이브리투모맙 티욱세탄, 이브루티닙, 이다루비신, 이델라리십, 이포스파미드, 이마티닙, 이미퀴모드, 인터페론 알파-2b, 이리필림카눔, 익사베필론, 익사조밉, 란레오타이드, 라파티닙, 레날리도마이드, 렌바티닙, 레트로졸, 류코보린, 류프로라이드, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토퓨린,

메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 나비토클락스, 네시투무맙, 넬라라빈, 네티피탄트, 니로틴, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 올라파립, 오마세탁신 메페숙시네이트, 오시머티닙, 옥살리플라틴, 오조가미신, 파클리탁셀, 팔보시클립, 팔리페르민, 파미드로네이트, 파니투무맙, 파노비노스타트, 파조파닙, 페가스파가제, 페그인터페론 알파-2b, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드, 페르투주맙, 플레릭사포르, 포말리도마이드, 포나티닙, 프랄라트렉세이트, 프레드니손, 프로카바진, 프로프라놀롤, 라듐 223 디클로라이드, 랄록시펜, 라무시루맙, 라스부리카제, 레고라페닙, 리툭시맙, 로라피탄트, 로미뎁신, 로미플로스팀, 룩솔리티닙, 실툭시맙, 시푸류셀-t, 소니데깁, 소라페닙, 수니티닙, 탈리모겐 라헤파렙벡, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티피라실, 토포테칸, 토레미펜, 토레미펜, 토시투모맙, 트라벡딘, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 트리플루리딘, 우리딘 트리아세테이트, 반데타닙, 베네토클라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비스모데깁, 보리노스타트, 지브-애플리버셉트, 졸레드론산, 및 그의 제약상 허용되는 염. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손.

[0294] *질환과 장애*

[0295] 본원에 개시된 방법은 많은 질환과 장애의 치료에 관한 것이며; 예를 들어, 방법은 IRAK4와 관련된 질환과 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 암, 바람직하게는 혈액 악성종양, 예컨대 백혈병 또는 림프종, 예를 들어, 비호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 혈액 악성종양은 골수성 백혈병, 골수백혈병(예를 들어, 급성 골수 백혈병), 골수이형성 증후군, 림프구성 백혈병(예를 들어, 급성 림프구성 백혈병), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소 림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)(예를 들어, DLBCL 또는 ABC-DLBLC), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM), 다발성 골수종, 변연부 림프종(MZL), 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 형질전환 고등급 B 세포 림프종(HGBL), 림프형질세포 림프종(LPL), 중추신경계 림프종(CNSL) 또는 MALT 림프종이다. 특정 구현예에서, 혈액 악성종양은 골수성 백혈병이다. 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 골수 백혈병(예: 급성 골수 백혈병)이다. 특정 구현예에서, 혈액 악성종양은 급성 골수 백혈병(예: AML)이다. 특정 구현예에서, AML은 원발성 AML이다. 다른 구현예에서, AML은 속발성 AML이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 골수이형성 증후군이다. 특정 구현예에서, 골수이형성 증후군은 고 등급이다. 다른 구현예에서, 골수이형성 증후군은 저 등급이다. 특정 구현예에서, 골수이형성 증후군은 고 위험이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 림프구성 백혈병(예: 급성 림프구성 백혈병)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 특정 구현예에서, CLL은 고 위험 CLL이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 소 림프구성 림프종(SLL)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 여포성 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 활성화된 B 세포-유사(ABC) DLBCL이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 배 중심 B 세포-유사(GCB) DLBCL이다. 특정 구현예에서, DLBCL은 림프절외이다. 특정 구현예에서, DLBCL은 림프절외 다리 림프종, 림프절외 고환 림프종, 또는 림프절외 달리 명시되지 않은(NOS) 유형의 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 맨틀 세포 림프종이다. 추가 구현예에서, 혈액 악성종양은 발덴스트롬 매크로글로불린혈증이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 다발성 골수종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 변연부 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 버킷 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 비-버킷 고등급 B 세포 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 형질전환된 고등급 B-세포 림프종(HGBL)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 림프형질세포성 림프종(LPL)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 CNS 림프종이다. 또 다른 구현예에서, CNS 림프종은 원발성 CNS 림프종(PCNSL)이다. 또 다른 구현예에서, 혈액 악성종양은 MALT 림프종이다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 혈액 악성종양은 재발성 또는 불응성일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 혈액 악성종양은 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 혈액 악성종양은 단독요법으로서 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 혈액 악성종양은 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM7 1224를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정의 바람직한 구현예에서, 혈액 악성종양은 이브루티닙의 치료에 내성이 있다.

[0296] 특정 구현예에서, 암은 뇌암, 신장암, 간암, 위암(stomach cancer), 음경암, 질암, 난소암, 위암(gastric cancer), 유방암, 방광암, 결장암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 자궁경부암, 표피암, 전립선암, 두경부암으로부터 선택된다. 특정의 바람직한 구현예에서, 암은 췌장암이다. 다른 구현예에서, 암은 결장암이다. 특정 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 이러한 다양한 실시예에서, 암은 재발성 또는 불응성일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 암은 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 암은 단

독요법으로서 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 암은 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM7 1224를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정의 바람직한 구현예에서, 암은 이브루티닙의 치료에 내성이 있다.

[0297] 다른 구현예에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애이다. 특정 구현예에서, 염증성 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 장애이다. 특정 구현예에서, 염증성 질환 또는 장애는 눈 알레르기, 결막염, 건성각결막염, 춘계결막염, 알레르기성 비염, 자가면역 혈액 장애, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈, 특발성 혈소판감소증, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 피부경화증, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 과민성 장 증후군, 셀리악병, 치주염, 유리질막병, 신장 질환, 사구체 질환, 알코올성 간 질환, 다발성 경화증, 내분비 눈병증, 그레이브스병, 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 원발성 담즙성 간경변증, 포도막염(전방 또는 후방), 쇼그렌 증후군, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신성 소아 특발성 관절염, 신염, 혈관염, 게실염, 간질성 방광염, 사구체신염, 특발성 신증후군, 미세 변화 신장증, 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 렙토스피라증 신장질환, 녹내장, 망막질환, 두통, 통증, 복합부위통증증후군, 심장비대증, 근육 소모, 이화장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무한성 두드러기 형성이상증(anhidrotic urticarial dysplasia), 베체트병, 색소실조증, 파제트병, 췌장염, 유전성 주기열 증후군, 천식, 급성 폐손상, 급성 호흡곤란 증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 섬유화염, 위염, 위장염, 비강염, 안구 알레르기, 실리카 유발 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 낭포성 섬유증, 산 유발성 폐 손상, 폐고혈압, 다발신경병증, 백내장, 전신 경화증과 관련된 근육 염증, 봉입체 근염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨병, 편평태선, 맹장염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 소아 류마티스 관절염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 헤노호 쉔라인(Henoch-Schonlein) 자반증, 간염, 화농한선염, 면역글로불린 A 신병증, 간질성 폐질환, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 담마진, 정맥염, 간질성폐렴, 폐렴, 다발성근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 궤양성 대장염, 혈관염, 외음염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 심상성 천포창, 잎사귀 천포창, 부신생물성 천포창, 수포성 표피박리증, 급성 또는 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크리오피린 관련 주기 증후군(CAPS) 및 골관절염이다. 특정의 바람직한 구현예에서, 염증성 질환 또는 장애는 고사이토카인혈증(hypercytokinemia)이다. 특정 구현예에서, 고사이토카인혈증은 감염원에 의해 유도된다. 특정 구현예에서, 감염원은 바이러스이다. 특정의 바람직한 구현예에서, 바이러스는 코로나바이러스(예: COVID-19)이다. 다른 구현예에서, 감염원은 박테리아이다. 특정 구현예에서, 염증성 질환 또는 장애는 이식편대숙주병(GVHD: graft vs host disease)이다. 특정 구현예에서, GVHD는 만성 이식편대숙주병(cGVHD)이다. 특정 구현예에서, GVHD는 경피성 GVHD, 스테로이드 내성 GVHD, 시클로스포린 내성 GVHD, GVHD, 구강 GVHD, 망상 구강 GVHD, 미란성 GVHD 또는 궤양성 구강 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 경피성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 구강 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 망상 구강 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 미란성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 궤양성 구강 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 중첩 만성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 전형적인 만성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 스테로이드 내성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 시클로스포린 내성 GVHD이다. 특정 구현예에서, GVHD는 불응성이다. 특정 구현예에서, GVHD는 재발성이다.

[0298] 특정 구현예에서, 상기 기재된 질환 또는 장애는 BTK 억제제 단독을 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 상기 기재된 질환 또는 장애는 단일요법으로서 BTK 억제제를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 에보브루티닙, ONO-4059, 스페브루티닙 또는 HM7 1224를 사용한 치료에 대해 내성이 있다. 특정의 바람직한 구현예에서, 질환 또는 장애는 이브루티닙을 사용한 치료에 대해 내성이 있다.

[0299] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 만성 빈혈과 관련된다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 만성 빈혈이다. 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 수혈 의존성과 관련된다.

[0300] 특정 구현예에서, 대상체는 성인 인간이다.

[0301] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 1회 약 50 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 DLBCL이다. 특정 구현예에서, DLBCL은 재발성 또는 불응성이다.

[0302] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 1회 약 50 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 FL이다. 특정 구현예에서, FL은 재발성 또는 불응성이다.

[0303] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 1회 약 300 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 WM이다. 특정 구현예에서, WM은 재발성 또는 불응성이다.

[0304] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 2회 경구로 약 50mg의 용량으로 투여되고; 질환 또는 장애는 DLBCL이다. 특정 구현예에서, DLBCL은 재발성 또는 불응성이다.

[0305] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 2회 약 300 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 LPL이다. 특정 구현예에서, LPL은 재발성 또는 불응성이다.

[0306] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1; 화합물 1은 하루에 두 번 약 300mg의 용량으로 경구 투여되며; 질병 또는 장애는 GCB DLBCL이다. 특정 구현예에서, GCB DLBCL은 재발성 또는 불응성이다.

[0307] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1; 화합물 1은 하루에 두 번 약 400mg의 용량으로 경구 투여되며; 질병 또는 장애는 ABC DLBCL이다. 특정 구현예에서, ABC DLBCL은 재발성 또는 불응성이다.

[0308] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 2회 약 400 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 MZL이다. 특정 구현예에서, MZL은 재발성 또는 불응성이다.

[0309] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 2회 약 300 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 MZL이다. 특정 구현예에서, MZL은 재발성 또는 불응성이다.

[0310] 특정 구현예에서, IRAK4 억제제는 화합물 1이고; 화합물 1은 1일 1회 약 300 mg의 용량으로 경구 투여되고; 질환 또는 장애는 MALT이다. 특정 구현예에서, MALT는 재발성 또는 불응성이다.

[0311] 특정 구현예에서, 화합물 1은 연속적으로 투여된다(예를 들어, 화합물 1은 휴약기 없이 투여된다). 다른 구현예에서, 화합물 1은 간헐적으로 투여된다(예를 들어, 화합물 1은 연속적으로 투여되며 하나 이상의 휴약기에 의해 중단된다). 특정 구현예에서, 각각의 휴약기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 동안 지속된다. 특정의 바람직한 구현예에서, 휴약기는 7일 동안 지속된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 화합물 1은 3주 동안 매일 투여된 후 1주 휴약기, 임의로 3주 매일 투여 및 1주 휴약기가 뒤따르며, 이 주기는 추가로 반복될 수 있다. 특정 구현예에서, 질환 상태의 변화가 관찰될 때까지(예를 들어, 완전 반응, 부분 반응 또는 허용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지) 휴약일과 교대로 투여 기간을 번갈아 가며 전술한 투여 요법을 계속한다. 화합물 1을 사용하여 특정 질환과 장애를 치료하는 방법은 PCT/U20S21/030192에 개시되어 있으며, 그 내용은 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0312] *선행 요법*

[0313] 본원에 개시된 방법은 제1선 요법으로서 사용되거나, 하나 이상의 이전 항암 요법 또는 항염증 요법을 사용하여 부분 또는 전체 반응을 달성하지 못한 환자에게 적용될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 적어도 하나의 항암 요법을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 이전에 하나의 항암 요법을 받은 적이 있다. 다른 구현예에서, 환자는 이전에 2가지 항암 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 3가지 항암 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 4가지 항암 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 5가지 항암 요법을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 항암 요법은 항-CD20 항체, 질소 머스타드, 스테로이드, 퓨린 유사체, DNA, 토포이소머라제 억제제, DNA 인터칼레이터, 튜불린 억제제, BCL-2 억제제, 프로테아좀 억제제, Toll-유사 수용체 억제제, 키나제 억제제, SRC 키나제 억제제, PI3K 키나제 억제제, BTK 억제제, 글루타미나제 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제 및 메틸화제; 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 이브루티닙, 리툭시맙, 벤다무스틴, 보르테조밉, 덱사메타손, 클로람부실, 클라드리빈, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 베네토클락스, 이포스파미드, 프레드니손, 오프로조밉, 익사조밉, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, IMO-08400, 이델라리십, 움브렐라십, CB-839, 플루다라빈 및 탈리도마이드; 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 이브루티닙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 이브루티닙 및 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 벤다무스틴이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 벤다무스틴 및 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 보르테조밉이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 보르테조밉 및 덱사메타손이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 보르테조밉 및 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 보르테조밉, 리툭시맙, 덱사메타손이다. 특정 구현예에서, 클로람부실. 특정 구현예에서, 항암 요법은 클라드리빈이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 클라드리빈 및 리툭시

맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 및 리툭시맙(즉, CHOP-R)이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 시클로포스파미드, 프레드니손 및 리툭시맙(즉, CPR)이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 플루다라빈이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 플루다라빈 및 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 플루다라빈, 시클로포스파미드 및 리툭시맙이다. 특정의 바람직한 구현예에서, 항암 요법은 리툭시맙이다. 특정의 바람직한 구현예에서, 항암 요법은 리툭시맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 리툭시맙, 시클로포스파미드 및 덱사메타손(즉, RCD)이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 탈리도마이드이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 탈리도마이드 및 리툭시맙이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 베네토클락스이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 시클로포스파미드, 보르테조밉 및 덱사메타손(즉, R-CyBorD)이다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 저메틸화제이다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 적어도 6 사이클의 저메틸화제를 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 항암 요법은 전술한 것 중 임의의 것의 조합이며, 예를 들어, 대상체는 먼저 리툭시맙을 투여받은 다음 나중에 리툭시맙, 시클로포스파미드 및 덱사메타손(즉, RCD)의 조합을 투여받을 수 있다.

[0314] 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 적어도 하나의 항염증 요법을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 환자는 이전에 하나의 항염증 요법을 받은 적이 있다. 다른 구현예에서, 환자는 이전에 2가지 항염증 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 3가지 항염증 요법을 받은 적이 있다. 또 다른 구현예에서, 환자는 이전에 4가지 항염증 요법을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 항염증제는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드)이다. 특정 구현예에서, 항염증 요법은 히드로코르티손, 코르티손, 에타메타손넵, 프레드니손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 덱사메타손 또는 플루드로코르티손이고; 또는 이들의 조합이다.

[0315] 대상체는 또한 수술, 방사선 또는 골수 이식과 같은 다른 비화학요법 치료를 받았거나 받을 준비가 되어 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 에토포시드 화학-가동화 요법(etoposide chemo-mobilization therapy)을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 골수 이식을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 줄기 세포 이식을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 자가 세포 이식을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 동종 줄기 세포 이식을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 조혈 세포 이식을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈 및 멜팔란(즉, BEAM 컨디셔닝)을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 재유도 요법을 받은 적이 있다.

[0316] 대상체는 또한 이전에 이전 치료에 대해 유리한 결과를 보여 단지 나중에 추가 치료를 필요로 할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 부분적 반응을 달성한 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 양호한 부분적 반응을 달성한 적이 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 완전 반응을 달성한 적이 있다. 특정 구현예에서, 암은 재발성이다. 특정 구현예에서, 암은 불응성이다.

[0317] 대상체는 또한 대상체 암이 치료에 다소 내성이 있게 하는 하나 이상의 유전적 돌연변이가 이미 존재하거나 발생했을 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 RICTOR에 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 RICTOR에 N1065S 돌연변이를 갖는다. 특정의 바람직한 구현예에서, 대상체는 MYD88에 돌연변이를 갖는다. 더욱 더 바람직한 특정 구현예에서, 대상체는 MYD88에서 L265P 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 TET2에 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 CXCR4에 돌연변이를 갖지 않는다. 다른 구현예에서, 대상체는 CXCR4에 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 대상체는 조기 진행을 보인다. 특정 구현예에서, 대상체는 이전에 BTK 억제제를 받은 적이 없다.

[0318] 특정 구현예에서, 화합물의 투여 후, 대상체는 부분적 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 화합물의 투여 후, 대상체는 양호한 부분적 반응을 달성한다. 다른 구현예에서, 화합물의 투여 후, 대상체는 완전 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 대상체는 화합물을 받은 후 7일 이내에 부분적 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 대상체는 화합물을 받은 후 7일 이내에 양호한 부분적 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 대상체는 화합물을 받은 후 7일 이내에 완전 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 5% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 10% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 15% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 20% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 25% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 30% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 35% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 40% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 45% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 50% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 55% 감소된다. 특정 구현예에서, 대

상체의 종양 부피는 60% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 65% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 70% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 80% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 85% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 90% 감소된다. 특정 구현예에서, 대상체의 종양 부피는 95% 감소된다.

[0319] *면역조직화학 염색을 수행하는 방법*

[0320] 본 개시내용 방법의 특정 구현예에서, 샘플 중 NF-kB p-p50의 발현 수준은 면역조직화학 염색에 의해 결정될 수 있다. 면역조직화학 염색을 수행하는 방법은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 간단히 말해서, 조직 샘플은 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 특이적 항체와 접촉한다. 인큐베이션 기간 후 조직 샘플은 2차 항체와 접촉한다. 2차 항체는 1차 항체를 인식하고 결합한다. 2차 항체는 2차 항체의 존재, 따라서 1차 항체의 존재, 따라서 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 존재를 검출하는 데 사용되는 접합된 활성(예: 효소 활성)을 포함할 수 있다. 접합된 활성의 예는 검출가능한 면역조직화학 신호를 생성하는데 유용한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 2차 항체에 적합한 효소 접합체는 예컨대 서양고추냉이 과산화효소(HRP), 알칼리 포스파타제, 글루코스 옥시다제 및 β-갈락토시다제를 포함하며; 또한 형광 프로브, 방사성 동위원소, 화학발광 화합물, 생물발광 화합물 또는 이들의 조합이 고려된다.

[0321] 특정 구현예에서, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 특이적 항체는 시판되는 NF-kB p-p50 항체이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 특이적 항체는 다클론 항체이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 특이적 항체는 단일 클론 항체이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 특이적 항체는 토끼 항체이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p50 특이적 항체는 Santa Cruz Biotechnology의 포스포-p50 NF-kappaB(Ser337)(sc-271908) Ab이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p65 특이적 항체는 Abcam의 포스포-p65 NF-kappaB(Ser536)(ab86299) Ab이다. 특정 구현예에서, NF-kB p-p65 특이적 항체는 Abcam의 포스포-p65 NF-kappaB(Ser276)(ab194726) Ab이다.

[0322] 특정 구현예에서, 2차 항체는 상업적으로 입수 가능하다. 특정 구현예에서, 2차 항체는 EnVision+ System-HRP 키트(DAKO, Carpinteria, CA)에 함유된 것과 같은 염소 항-토끼 면역글로불린에 접합된 퍼옥시다제 표지 중합체이다.

[0323] 본 발명의 방법에서, 조직 샘플의 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 발현 수준을 결정한 후, 그 수준을 참조 샘플 내 NF-kB p-p50의 발현 수준과 비교한다. 특정 구현예에서, 참조 샘플은 조직 샘플과 동일하거나 유사한 조직 유형이지만, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 정상적인 발현 수준을 갖거나 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 발현이 없는 것으로 알려져 있다. 특정 구현예에서, 참조 샘플은 조직 샘플과 동일한 조직 유형의 정상 또는 질환이 없는 조직이지만, NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 정상 발현 수준을 나타내거나 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 발현이 없는 것으로 알려진 개인 또는 개인 그룹으로부터 채취된다. 특정 구현예에서, 참조 샘플은 조직 샘플과 동일한 개인으로부터 채취한 조직 샘플과 동일하거나 유사한 조직 유형의 정상적인 조직 또는 질환이 없는 조직이다. 특정 구현예에서, 참조 샘플은 조직 샘플 내 세포의 정상 또는 질환이 없는 하위 집단을 포함한다. 특정 구현예에서, 참조 샘플은 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 발현 수준이 증가된 표현형을 나타내지 않는 다수의 세포 또는 조직이다.

[0324] 증가된 발현 수준은 조직 샘플의 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 발현 수준이 참조 샘플 내 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 발현 수준보다 높을 때 검출된다. NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65의 양성 발현은 암세포의 50% 초과에서 세포질 및/또는 핵 양성 염색으로 정의될 수 있다.

[0325] 본 발명의 면역조직화학 염색 방법에서는 생물학적 샘플을 얻는다. 생물학적 샘플은 조직 표본 또는 조직의 세포 집합체일 수 있다. 생물학적 샘플은 모든 동물 또는 인간에게서 나올 수 있다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 인간으로부터 유래한다. 다른 구현예에서, 생물학적 샘플은 동물로부터 얻어진다.

[0326] 본 발명의 면역조직화학 염색 방법에서, 생물학적 샘플은 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65에 특이적인 제1 항체와 접촉하여 1차 항체 접촉 생물학적 샘플을 제공한다. 제1 항체는 NF-kB p-p50에 특이적이며, 이는 항체가 NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65에 선택적으로 결합한다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 제1 항체는 다클론 항체이다. 특정 구현예에서, 제1 항체는 단일클론 항체이다. 특정 구현예에서, 제1 항체는 토끼 다클론 항체이다. 특정 구현예에서, 제1 항체는 토끼 단일클론 항체이다.

[0327] 본 발명의 면역조직화학 염색 방법에서, 제1 항체-접촉 생물학적 샘플은 제1 항체에 특이적인 제2 항체와 접촉되며, 여기서 2차 항체는 접합된 활성도 갖는다. 2차 항체는 제1 항체에 선택적으로 결합해야 한다. 2차 항체는

제1 항체와 동일한 종 또는 제1 항체와 다른 종에서 유래할 수 있다. 2차 항체는 다클론 항체 또는 단일클론 항체일 수 있다.

[0328] 2차 항체는 또한 효소 활성일 수 있는 접합 활성을 갖는다. 특정 구현예에서, 효소 활성은 2차 항체의 고유 활성이다. 다른 구현예에서, 2차 항체의 효소 활성은 항체에 접합된 효소에 의해 제공된다.

[0329] 특정 구현예에서, 2차 항체의 효소 활성은 퍼옥시다제 활성이다. 다른 구현예에서, 2차 항체의 효소 활성은 알칼리 포스파타제 활성이다. 예를 들어, 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRP), 알칼리 포스파타제, 글루코스 옥시다제 및 β-갈락토시다제를 포함하는 예시적인 접합된 효소 활성은 검출가능한 면역조직화학 신호를 생성하는 데 유용한 것으로 당업자에게 알려진 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 형광 프로브, 방사성 동위원소, 화학발광 화합물, 생물발광 화합물 또는 이들의 조합을 포함하는 다른 면역조직화학 신호가 또한 고려된다.

[0330] 본 개시내용의 면역조직화학 염색 방법에서, 제1 항체가 접촉된 생물학적 샘플과 2차 항체를 접촉시킨 생성물은 제1 항체가 결합된 생물학적 샘플이고, 여기서 2차 항체는 제1 항체에 결합되어 있다. 본 개시내용의 방법에서, 이 생성물은 2차 항체의 효소 활성을 위해 발색 기질과 접촉된다.

[0331] 2차 항체의 효소 활성을 위한 발색 기질은 2차 항체의 효소 활성과 반응하여 색상이 변하는 화학적 화합물이다. 특정 구현예에서, 발색 기질은 디아미노벤지딘(DAB)이다. 다른 구현예에서, 발색 기질은 3-아미노-9-에틸카르바졸(AEC)이다. 다른 구현예에서, 발색 기질은 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴 포스페이트/테트라니트로블루 테트라졸륨(BCIP/TNBT)이다. 또 다른 구현예에서, 발색 기질은 Naphthol AS-MX 포스페이트 + Fast Blue BB이다.

[0332] 샘플을 발색 기질로 처리한 후 그 생성물을 일정 시간 동안 대조염색한다. 발색 기질의 색상과 충분히 대비되는 대조염색을 사용할 수 있다. 예를 들어, 메틸 그린 및 헤마톡실린을 비롯한 다수의 상이한 대조염색이 당업자에게 공지되어 있다.

[0333] 특정 구현예에서, 그 다음 생성물은 최대 1분 동안 대조염색된다. 특정 구현예에서, 생성물은 최대 10초 동안 대조염색된다.

[0334] 특정 구현예에서, 대조염색제는 헤마톡실린이다. 헤마톡실린을 사용하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, Godwin Avwioro, Histochemical uses of Haematoxylin - A Review, JPCS Vol. 1, April-June 2011, 24-34를 참조한다. 헤마톡실린의 농도는 일반적으로 약 1g/L 내지 약 2g/L 범위이다.

[0335] 약학적 조성물

[0336] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는 데 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체는 인간과 같은 포유동물 또는 인간이 아닌 포유동물이다. 인간과 같은 동물에게 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서 투여된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 수용액 예컨대 물 또는 생리학적으로 완충된 식염수 또는 기타 용매 또는 비히클 예컨대 글리콜, 글리세롤, 올리브 오일과 같은 오일 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 이러한 약학적 조성물이 인간 투여, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 우회하는 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것인 경우, 수용액은 파이로젠이 없거나 실질적으로 파이로젠이 없다. 부형제는, 예를 들어, 약제의 지연 방출에 영향을 미치거나 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약학적 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 투여 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 로션, 크림 또는 연고와 같은 국소 투여에 적합한 용액에 존재할 수 있다.

[0337] 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물의 안정화, 용해도 증가 또는 흡수 증가 작용을 하는 생리학적으로 허용되는 약제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용되는 약제는 예를 들어, 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란과 같은 탄수화물, 아스코르브산 또는 글루타티온과 같은 항산화제, 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용되는 약제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 담체의 선택은 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 약학적 조성물은 자가-에멀젼화(self-emulsifying) 약물 전달 시스템 또는 자가-미세에멀젼화(self-microemulsifying) 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 기타 중합체 매트릭스일 수 있으며, 이는 예를 들어, 본 발명의 화합물이 내부에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포솜은 무독성이고 생리학적으로 허용되며 대사가능한, 제조 및 투여가 비교적 간단한 담체이다.

[0338] "약학적으로 허용가능한"이라는 문구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율로 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0339] 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"라는 문구는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분들과 양립 가능하고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는, (1) 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말화된 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약학적 제제에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질이 포함된다.

[0340] 약학적 조성물(제제)은 예를 들어, 경구(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액과 같은 관주, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스(boluses), 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예: 설하); 피하; 경피(예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 그리고 국소적(예를 들어, 크림, 연고, 또는 피부에 적용되는 스프레이로서)을 포함하는 다수의 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제제화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물의 세부사항은, 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호 및 이에 인용된 특허에서 찾을 수 있다.

[0341] 제제는 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있으며 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0342] 이러한 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예를 들면 본 발명의 화합물을 담체 및 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0343] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 캐시(cachets), 알약, 정제, 로젠지(lozenges)(향을 가미한 베이스 사용, 일반적으로 자당, 아카시아 또는 트래거캔스 사용), 동결 건조제, 분말, 과립, 또는 수성 또는 비수성 액체의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭서 또는 시럽으로서, 또는 알약(젤라틴 및 글리세린 또는 자당 및 아카시아와 같은 불활성 염기 사용) 및/또는 구강청결제 등으로서의 형태일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary), 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0344] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산나트륨 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대 변형 및 비변형 시클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약학적 조

성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0345] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예: 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예: 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0346] 정제 및 약학적 조성물의 기타 고체 투여 형태, 예를 들어, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 할선가공(score)되거나 코팅 및 쉘, 예를 들어, 장용 코팅 및 약학적-제제화 분야에 공지된 기타 코팅제를 포함하는 코팅 및 쉘로 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하기 위한 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사 가능한 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절하다면, 하나 이상의 전술한 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0347] 경구 투여에 유용한 액체 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀젼, 재구성을 위한 동결건조물, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 외에도 액체 투여 형태는 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 시클로덱스트린 및 이의 유도체와 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아(germ)유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제 및 에멀젼화제를 함유할 수 있다.

[0348] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 에멀젼화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0349] 현탁액은 활성 화합물에 더하여, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0350] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태에는, 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤(gels), 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에 약학적으로 허용가능한 담체 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

[0351] 연고, 페이스트, 크림 및 젤에는 활성 화합물 외에 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활성 빛 산화아연 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제가 포함될 수 있다.

[0352] 분말 및 스프레이에는 활성 화합물 외에 유당, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제가 함유될 수 있다. 스프레이에는 클로로플루오로탄화수소 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 비치환 탄화수소와 같은 일반적인 추진제가 추가로 포함될 수 있다.

[0353] 경피 패치는 신체에 대한 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 활성 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 흐름(flux)을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 흐름의 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시켜 조절할 수 있다.

[0354] 본원에서 사용된 바와 같이, "비경구 투여(parenteral administration)" 및 "비경구 투여되는(administered parenterally)"이라는 문구는 일반적으로 주사에 의한 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 비경구 투여에 적합한

약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 멸균 등장성 수용액 또는 비수성 용액, 멸균 주사 용액으로 재구성될 수 있는 분산액, 현탁액 또는 에멀젼 또는 멸균 분말, 또는 항산화제, 완충제, 정균제, 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁제를 함유할 수 있는 사용 직전의 분산액, 또는 증점제와 조합된 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다.

[0355] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일과 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성(fluidity)은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용하여, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하여, 그리고 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다.

[0356] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 에멀젼화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함함으로써 보장될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약학적 형태의 장기간 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 약제의 포함에 의해 야기될 수 있다.

[0357] 어떤 경우에는, 약물의 효과를 연장하기 위해 피하 또는 근육 주사로 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지며, 용해 속도는, 차례로, 결정 크기와 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로서 달성된다.

[0358] 주사 가능한 데포 형태(depot form)는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 있다. 데포 주사 가능한 제제는 또한 신체 조직과 호환되는 리포솜 또는 마이크로에멀젼에 약물을 포획하여 제조된다.

[0359] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 활성 성분의 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는 0.5 내지 90%)를 함유하는 약학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0360] 도입 방법은 또한 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 최근 몇 년 동안 단백질성 바이오 의약품을 포함한 약물의 제어된 전달을 위해 다양한 서방성 고분자 장치가 개발되고 생체 내(*in vivo*)에서 평가되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체를 포함하는 다양한 생체적합성 중합체(히드로겔 포함)를 사용하여 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성할 수 있다.

[0361] 약학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 요망하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다.

[0362] 선택된 투여 수준은 사용된 특정 화합물 또는 화합물의 조합 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 관리의 시간, 사용되는 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 사용된 특정 화합물(들)과 함께 사용되는 기타 약물, 화합물, 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 치료받는 환자의 이전 병력 및 의학 분야에서 공지된 유사한 요인을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다.

[0363] 당해 분야에서 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 요망되는 치료 효과를 달성하고 요망되는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차적으로 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약학적 조성물 또는 화합물의 용량을 시작할 수 있다. "치료학적 유효량"은 요망되는 치료 효과를 이끌어내기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 달라질 것이라는 것이 일반적으로 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 다른 요인에는 환자의 상태의 중증도, 치료되는 장애, 화합물의 안정성, 및 요망되는 경우, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 다른 유형의 치료제가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 더 많은 총 용량은 약제의 다중 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 알려져 있다(문헌[Isselbacher 외 (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882], 본원에 참조로 포함됨).

[0364] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하기에

효과적인 가장 낮은 용량의 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 전술한 요인에 의해 달라진다.

[0365] 요망되는 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 하위-용량으로 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여될 수 있으며, 임의로 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0366] 이 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간; 및 말, 소, 돼지, 양, 고양이 및 개와 같은 기타 포유동물; 가금류; 및 일반적으로 애완 동물을 포함하여 필요한 임의의 동물이다.

[0367] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 다른 유형의 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0368] 본 개시내용은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명에서 고려되는 염은, 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명에서 고려되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 히드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-히드록시에틸)모르폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-히드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명에서 고려되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명에서 고려되는 염은 1-히드록시-2-나프토산, 2,2-디클로로아세트산, 2-히드록시에탄설폰산, 2-옥소글루타르산, 4-아세트아미도벤조산, 4-아미노살리실산, 아세트산, 아디프산, l-아스코르브산, l-아스파라긴산, 벤젠설폰산, 안식향산, (+)-장뇌산, (+)-장뇌-10-설폰산, 카프르산(데칸산), 카프로산(헥산산), 카프릴산(옥탄산), 탄산, 신남산, 구연산, 시클라믹산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, d-글루코헵톤산, d-글루콘산, d-글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이소부티르산, 젖산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, l-말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 니코틴산, 질산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, l-피로글루탐산, 살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, l-주석산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산 및 운데실렌산염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0369] 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 또한 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등과 같은 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매이거나, 제조 또는 결정화 용매에 고유하거나, 이러한 용매에 우연적일 수 있다.

[0370] 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 습윤제, 에멀젼화제 및 윤활제뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0371] 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 (1) 아스코르브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제를 포함한다.

[0372] 정의

[0373] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용된 과학 및 기술 용어는 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 설명된 화학, 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 신경생물학, 신경화학, 바이러스학, 면역학, 미생물학, 약리학, 유전학, 및 단백질 및 핵산 화학과 관련하여 사용되는 명명법 및 기술은 당업계에 공지되어 있고 일반적으로 사용되는 것이다.

[0374] 본 개시내용의 방법 및 기술은 달리 지시되지 않는 한, 일반적으로 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되고 논의되는 다양한 일반적이고 더 구체적인 참조문헌에 기재된 바와 같이 수행된다. 예를 들어, 문헌["Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000)]; 문헌[Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995)]; 문헌[Lodish 외, "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000)]; 문헌[Griffiths 외, "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999)]; 및 문헌[Gilbert 외,

"Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)]을 참조한다.

[0375] 본원에 사용된 화학 용어는 본원에서 달리 정의되지 않는 한 "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)에 의해 예시된 바와 같이 당업계의 통상적인 용법에 따라 사용된다.

[0376] 상기의 모든 것, 그리고 본 출원에서 언급된 모든 다른 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원은 본원에 참조로 구체적으로 포함된다. 상충하는 경우, 구체적인 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다.

[0377] 용어 "약제(agent)"는 본원에서 화합물(예: 유기 또는 무기 화합물, 화합물의 혼합물), 생물학적 거대분자(예: 핵산, 항체, 이의 일부뿐만 아니라 인간화, 키메라 및 인간 항체 및 단일클론 항체, 단백질 또는 이의 일부, 예를 들어, 펩타이드, 지질, 탄수화물) 또는 박테리아, 식물, 균류 또는 동물(특히 포유동물)의 세포나 조직과 같은 생물학적 물질로 만든 추출물을 나타내는 데 사용된다. 약제에는 예를 들어, 구조가 알려진 약제와 구조가 알려지지 않은 약제가 포함된다. AR을 억제하거나 AR 분해를 촉진하는 이러한 약제의 능력은 이들을 본 개시내용의 방법 및 조성물에서 "치료제(therapeutic agents)"로서 적합하게 만들 수 있다.

[0378] "환자(patient)" "대상체(subject)" 또는 "개체(individual)"는 상호교환적으로 사용되며, 인간 또는 인간이 아닌 동물을 나타낸다. 이러한 용어에는 인간, 영장류, 가축 동물(소, 돼지 등 포함), 반려 동물(예: 개, 고양이 등), 및 설치류(예: 마우스 및 래트)와 같은 포유동물이 포함된다.

[0379] 병태 또는 환자를 "치료하는(treating)" 것은 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 조치를 취하는 것을 의미한다. 유익하거나 요망되는 임상 결과에는 검출 가능 여부와 무관하게 하나 이상의 증상 또는 병태의 완화 또는 개선, 질환의 정도 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환의 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선 또는 완화, 경감(부분적이든 전체적이든)이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다.

[0380] 용어 "예방하는(preventing)"은 당업계에서 인정되고 있으며, 국소 재발(예: 통증), 암과 같은 질환, 심부전과 같은 복합 증후군 또는 기타 의학적 병태와 같은 병태와 관련하여 사용될 때 당해 분야에서 잘 이해되며, 조성물을 투여받지 않은 대상체에 비해 대상체에서의 의학적 병태의 증상의 빈도를 감소시키거나 발병을 지연시키는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서 암의 예방은 치료되지 않은 대조군 집단에 비해 예방적 치료를 받는 환자 집단에서 검출가능한 암 성장의 수를 감소시키는 것, 및/또는, 예를 들어, 통계적으로 및/또는 임상적으로 유의미한 양만큼 처리된 집단 대 미처리된 대조군 집단에서 검출가능한 암성 성장의 출현을 지연시키는 것을 포함한다.

[0381] 대상체에게 물질, 화합물 또는 약제 "투여" 또는 "~의 투여"는 당업자에게 알려진 다양한 방법 중 하나를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물 또는 약제는 정맥내, 동맥, 피내, 근육내, 복강내, 피하, 안구, 설하, 경구(섭취), 비강(흡입), 척수내, 뇌내, 및 경피(흡수, 예: 피부관을 통한)로 투여될 수 있다. 화합물 또는 약제는 또한 재충전 또는 생분해성 중합체 장치 또는 기타 장치, 예를 들어, 패치, 펌프, 또는 화합물 또는 약제의 연장, 서방, 또는 제어 방출을 제공하는 제제에 의해 적절하게 도입될 수 있다. 투여는 또한 예를 들어, 한 번, 여러 번 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0382] 물질, 화합물, 또는 약제를 대상체에 투여하는 적절한 방법은 또한 예를 들어, 대상체의 연령 및/또는 신체 상태, 화합물 또는 약제의 화학적 및 생물학적 특성(예: 용해도, 소화율, 생체 이용률, 안정성 및 독성)에 따라 의존할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 약제는 예를 들어, 섭취에 의해 대상체에게 경구 투여된다. 특정 구현예에서, 경구 투여된 화합물 또는 약제는 연장 방출 또는 서방성 제제로 존재하거나, 이러한 서방 또는 연장 방출을 위한 장치를 사용하여 투여된다.

[0383] 본원에서 사용된 바와 같이, 문구 "공동 투여(conjoint administration)"는 이전에 투여된 치료제가 체내에서 여전히 유효하면서 제2 치료제가 투여되도록 2개 이상의 상이한 치료제의 임의의 형태의 투여를 의미한다(예: 두 가지 약제가 환자에게 동시에 효과적이며, 두 약제의 시너지 효과를 포함할 수 있음). 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제제로 또는 별개의 제제로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 그러한 치료를 받는 개체는 다른 치료제의 조합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0384] 약물 또는 약제의 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)" 또는 "치료학적 유효 용량(therapeutically effective dose)"은 대상체에게 투여될 때 의도된 치료 효과를 가질 약물 또는 약제의 양이다. 완전한 치료 효과는 1회 투여로 반드시 나타나는 것이 아니며, 일련의 투여 후에만 나타날 것이다. 따

라서, 치료학적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대상체에게 필요한 정확한 유효량은 예를 들어, 대상체의 크기, 건강 및 연령, 암, 또는 MDS와 같이 치료 중인 병태의 특성 및 범위에 의존할 수 있다. 숙련된 작업자는 일상적인 실험을 통해 주어진 상황에 대한 유효량을 쉽게 결정할 수 있다.

[0385] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하고, 설명에는 사건이나 상황이 발생하는 경우와 그렇지 않은 경우가 포함된다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수 있을 뿐만 아니라 알킬이 치환되지 않은 경우를 의미한다.

[0386] 본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은 당업계에 공지된 기술뿐만 아니라 아래 제시된 방법에 의해, 쉽게 구할 수 있는 출발 물질로부터, 용이하게 합성될 수 있는 화학적으로 안정한 화합물을 생성하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다. 치환체 자체가 하나 초과의 그룹으로 치환되는 경우, 이러한 다중 그룹은 안정한 구조가 생성되는 한 동일한 탄소 또는 상이한 탄소에 있을 수 있음을 이해해야 한다.

[0387] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 1 내지 6개의 수소 라디칼을 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 할로겐, 알킬, 니트로, 실릴, 아실, 아실옥시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아미노, 아미노알킬, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, $-OCO-CH_2-O-$알킬, $-OP(O)(O-$알킬$)_2$ 또는 $-CH_2-OP(O)(O-$알킬$)_2$를 포함하되, 이에 제한되지 않는 특정 치환체의 라디칼로 대체하는 것을 의미한다. 바람직하게는, "임의로 치환된"은 주어진 구조에서 1 내지 4개의 수소 라디칼을 상기 언급된 치환체로 대체하는 것을 말한다. 더 바람직하게는, 1 내지 3개의 수소 라디칼이 상기 언급된 치환체로 대체된다. 치환체는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0388] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 C_1-C_{10} 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_{10} 분지쇄 알킬 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포화 지방족 기를 의미한다. 바람직하게는, "알킬" 기는 C_1-C_6 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_6 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 가장 바람직하게는, "알킬" 기는 C_1-C_4 직쇄 알킬 기 또는 C_1-C_4 분지쇄 알킬 기를 의미한다. "알킬"의 예에는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4-옥틸 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. "알킬" 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0389] 용어 "아실"은 당해 분야에서 인식되고 일반식 히드로카르빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시되는 기를 의미한다.

[0390] 용어 "아실아미노"는 당해 분야에서 인식되고, 아실 기로 치환된 아미노 기를 의미하며, 예를 들어, 화학식 히드로카르빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.

[0391] 용어 "아실옥시"는 당해 분야에서 인식되고, 일반식 히드로카르빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시되는 기를 의미한다.

[0392] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬 기를 의미한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0393] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 의미하며 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.

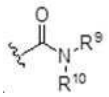
[0394] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 시클로알킬(지환족) 기, 알킬-치환된 시클로알킬 기 및 시클로알킬-치환된 알킬 기를 포함하는 포화 지방족 기를 의미한다. 바람직한 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 백본에 30개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_{1-30}, 분지쇄의 경우 C_{3-30}), 더 바람직하게는 20개 이하를 갖는다.

[0395] 또한, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"은 비치환 및 치환된 알킬 기를 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함하는, 탄화수소 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다.

[0396] 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y"는 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. C_0알킬은 기가 말단 위치에 있는 수소를 나타내고, 내부인 경우 결합이다. 예를 들어, C_{1-6}알킬 기는 사슬에 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

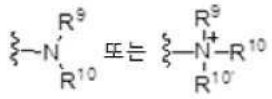
[0397] 본원에서 사용되는 용어 "알킬아미노"는 적어도 하나의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 의미한다.

[0398] 본원에서에서 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 의미하며, 일반식 알킬S-로 표시될 수 있다.

[0399] 본원에서 사용되는 용어 "아미드"는  기를 의미한다.

[0400] 상기 식에서 R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기를 나타내거나, R^9 및 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0401] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당해 분야에서 인식되고, 비치환 및 치환된 아민 및 이의 염 모두를 지칭하며, 예를 들어, 하기로 나타낼 수 있는 모이어티이다:

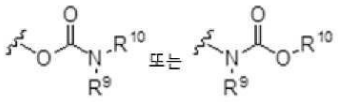
[0402]  ,

[0403] 상기 식에서 R^9, R^{10} 및 $R^{10'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기를 나타내거나, R^9 및 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0404] 본원에서 사용되는 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0405] 본원에서 사용되는 용어 "아랄킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0406] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0407] 용어 "카바메이트"는 당해 분야에서 인식되고  기를 의미한다.

[0408] 상기 식에서 R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기를 나타낸다.

[0409] 본원에서 사용되는 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0410] 용어 "카보사이클"은 5-7원 단환 및 8-12원 2환 고리를 포함한다. 2환 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 카보사이클은 두 개의 고리 사이에 하나, 둘 또는 셋 이상의 원자가 공유되는 2환 분자를 포함한다. 용어 "융합 탄소환"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 2환 탄소환을 의미한다. 융합 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 방향족 고리, 예컨대 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예컨대 시클로헥산, 시클로펜탄 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 2환 고리의 임의의 조합은 탄소환식의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"은 시클로펜탄, 시클로헥산, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 1,5-시클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌, 바이시클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 융합 카보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌, 바이시클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-인덴 및 바이시클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0411] 본원에서 사용되는 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0412] 용어 "카보네이트"는 당해 분야에서 인식되고 $-OCO_2-$ 기를 의미한다.

[0413] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시"는 화학식 $-CO_2H$로 표시되는 기를 의미한다.

[0414] 용어 "시클로알킬"은 치환 또는 비치환된 비방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 4- 내지 8-원 고리, 더 바람직하게는 4- 내지 6-원 고리를 포함한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 시클로알킬이고 치환체(예: R^{100})는 시클로알킬 고리에 부착되며, 예를 들어, 다른 환 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 덴조디옥산, 테트라히드로퀴놀린 등을 포함한다.

[0415] 본원에서 사용되는 용어 "에스테르"는 $-C(O)OR^9$ 기를 지칭하며, 여기서 R^9는 히드로카르빌 기를 나타낸다.

[0416] 본원에서 사용되는 용어 "에테르"는 산소를 통해 다른 히드로카빌 기에 연결된 히드로카빌 기를 의미한다. 따라서, 히드로카빌 기의 에테르 치환체는 히드로카빌-O-일 수 있다. 에테르는 대칭적이거나 비대칭적일 수 있다. 에테르의 예에는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클을 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 에테르는 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.

[0417] 본원에서 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하고 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

[0418] 본원에서 사용되는 용어 "헤타르알킬" 및 "헤테로아랄킬"은 헤타릴 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0419] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 치환 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 그들의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴" 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.

[0420] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0421] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0422] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로시클릭"은 치환 또는 비치환된 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭하며, 그들의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭" 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환 고리를 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로시클릭이고, 예를 들어, 다른 환 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.

[0423] 본원에 사용된 용어 "히드로카르빌"은 =O 또는 =S 치환체를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합된 기를 지칭하며, 전형적으로 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 백본을 갖지만, 임의로 헤테로원자를 포함할 수 있다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 심지어 트리플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적을 위해 히드로카르빌로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소에 =O 치환체를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환체는 그렇지 않다. 히드로카르빌 기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0424] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시알킬"은 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

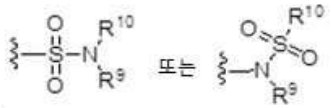
[0425] 용어 "저급"은 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 치환체에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 원자가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "저급 알킬"은 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 본원에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환체는, 단독으로 나타나든 또는 다른 치환체와 조합되어 나타나든, 히드록시알킬 및 아르알킬 인용에서와 같이 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬,

저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다(이 경우, 예를 들어, 알킬 치환체의 탄소 원자를 계산할 때 아릴 기 내의 원자는 계산되지 않음).

[0426] 용어 "폴리시클릴", "폴리사이클" 및 "폴리시클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리(예: 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴)를 지칭하며, 예를 들어, 고리는 "융합된 고리"이다. 폴리사이클의 각 고리는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리사이클의 각 고리는 고리에 3 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0427] 용어 "설페이트"는 당해 분야에서 인식되고, 기 $-OSO_3H$ 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0428] 용어 "설폰아미드"는 당해 분야에서 인식되고, 하기 일반식으로 표시되는 기를 의미한다.

[0429] 

[0430] 상기 식에서 R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌을 나타낸다.

[0431] 용어 "설폭사이드"는 당해 분야에서 인식되고, -S(O)-기를 의미한다.

[0432] 용어 "설포네이트"는 당해 분야에서 인식되고, SO_3H 기 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0433] 용어 "설폰"은 당해 분야에서 인식되고, $-S(O)_2-$ 기를 의미한다.

[0434] 용어 "치환된"은 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환체를 갖는 모이어티를 의미한다. "치환" 또는 "치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 따르고, 치환이 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 생성한다는 암시적 조건을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 허용되는 모든 치환체를 포함하는 것으로 간주된다. 넓은 측면에서, 허용가능한 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 헤테로환식, 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 허용가능한 치환체는 하나 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적상, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환체를 가질 수 있다. 치환체는 본원에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어, 할로겐, 히드록실, 카보닐(예: 카르복실, 알콕시카보닐, 포르밀 또는 아실), 티오카보닐(예: 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프히드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬에 치환된 모이어티는 적절하다면 그 자체로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

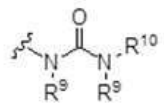
[0435] 본원에 사용된 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0436] 본원에 사용된 용어 "티오에스테르"는 $-C(O)SR^9$ 또는 $-SC(O)R^9$기를 의미하며,

[0437] 여기서 R^9는 히드로카빌을 나타낸다.

[0438] 본원에서 사용되는 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 대체된 에테르와 동일하다.

[0439] 용어 "우레아"는 당해 분야에서 인식되고, 하기 일반식으로 표시될 수 있다.

[0440] 

[0441] 상기 식에서 R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌을 나타낸다.

[0442] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절하다(modulate)"는 기능 또는 활성(세포 증식과 같은)의 억제(inhibition) 또는 억제(suppression)뿐만 아니라 기능 또는 활성의 향상을 포함한다.

[0443] "약학적으로 허용가능한"이라는 문구는 당해 분야에 인정된다. 특정 구현예에서, 상기 용어는 조성물, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율로 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 조성물, 부형제, 보조제, 중합체 및 기타 물질 및/또는 투여 형태를 포함한다.

[0444] "약학적으로 허용가능한 염" 또는 "염"은 환자의 치료에 적합하거나 환자의 치료와 양립가능한 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0445] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 화학식 I로 표시되는 임의의 염기 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산뿐만 아니라 오르토인산나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 금속염을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기산은 모노-, 디- 및 트리카르복실산, 예컨대 글리콜산, 젖산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산, 뿐만 아니라 p-톨루엔 설폰산 및 메탄설폰산과 같은 설폰산을 포함한다. 일산 또는 이산 염이 형성될 수 있고, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 화학식 I 화합물의 산 부가염은 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더 잘 용해되고, 일반적으로 이의 유리 염기 형태와 비교하여 더 높은 융점을 나타낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 알려져 있을 것이다. 다른 비-약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 옥살산염은, 예를 들어, 실험실 사용을 위한 화학식 I 화합물의 단리에 사용될 수 있거나, 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로의 후속 전환을 위해 사용될 수 있다.

[0446] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염기 부가염"은 화학식 I 또는 이들의 중간체로 표시되는 임의의 산 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염기 부가염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 수산화바륨을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기 염기는 메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린 또는 암모니아와 같은 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민을 포함한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 알려져 있을 것이다.

[0447] 본 개시내용의 방법 및 조성물에 유용한 많은 화합물은 그 구조에 적어도 하나의 입체 중심을 갖는다. 이 입체 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있으며, 상기 R 및 S 표기법은 Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30에 기재된 규칙에 따라 사용된다. 본 개시내용은 화합물, 염, 전구약물 또는 그의 혼합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태와 같은 모든 입체이성질체 형태(입체이성질체의 모든 가능한 혼합물 포함)를 고려한다. 예를 들어, WO 01/062726을 참조한다.

[0448] 또한, 알케닐기를 함유하는 특정 화합물은 Z(zusammen) 또는 E(entgegen) 이성질체로 존재할 수 있다. 각 경우에, 본 개시내용은 혼합물 및 별개의 개별 이성질체를 모두 포함한다.

[0449] 일부 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 형태는 본원에 기재된 식에 명시적으로 표시되지는 않았지만, 본 개시내용의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0450] "전구약물" 또는 "약학적으로 허용가능한 전구약물"은 본 개시내용의 화합물(예: 화학식 I의 화합물)을 형성하기 위해 투여 후 숙주에서 가수분해 또는 산화되는 등 대사되는 화합물을 의미한다. 전구약물의 전형적인 예는 활성 화합물의 작용 모이어티에 생물학적으로 불안정하거나 절단 가능한(보호) 기를 갖는 화합물을 포함한다. 전구약물은 활성 화합물을 생성하기 위해 산화, 환원, 아미노화, 탈아민화, 히드록실화, 탈히드록실화, 가수분해, 탈수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화 또는 탈인산화될 수 있는 화합물을 포함한다. 생물학적으로 불안정하거나 절단 가능한(보호) 기로서 에스테르 또는 포스포라미데이트를 사용하는 전구약물의 예는 미국 특허 6,875,751, 7,585,851 및 7,964,580에 개시되어 있으며, 이들의 개시 내용은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 전구약물은 대사되어 화학식 I의 화합물을 생성한다. 본 개시내용은 그의 범위 내에 본원에 설명된 화합물의 전구약물을 포함한다. 적합한 전구약물의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, "Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에 기재되어 있다.

[0451] "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"라는 문구는 의약 또는 치료용 약물을 제제화하는 데 유용한 액체 또는 고체 필터, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다.

[0452] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용해도의 로그," "LogS" 또는 "logS"는 화합물의 수 용해도를 정량화하기 위해 당업계에서 사용된다. 화합물의 수 용해도는 흡수 및 분포 특성에 큰 영향을 미친다. 낮은 용해도는 종종 불량한 흡수와 함께 나타난다. LogS 값은 몰/리터로 측정된 용해도의 단위 제거 로그(밑이 10)이다.

[0453] 본원에서 사용된 바와 같이 “발현 수준“이라는 문구는 샘플 내에서 발현 제품의 발현 수준 및/또는 유병률을 나타낸다. 예를 들어, 단백질의 발현 수준은 조직 샘플(예: 복수의 세포)을 염색하고 조직의 하나 이상의 세포(바람직하게는 복수의 세포)에 걸쳐 또는 전체 조직 샘플에 걸쳐 단백질의 유병률(즉, 발생율) 및/또는 수준을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0454] **실시예**

[0455] 본 발명은 일반적으로 설명되었으며, 하기의 실시예를 참조하여 본 발명은 더 용이하게 이해될 수 있으며, 이러한 실시예는 단지 본 발명의 특정 양태들 및 실시예들을 예시하기 위한 목적으로 포함되며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0456] 본 개시내용의 내용과 관련된 방법 및 화합물은 예를 들어, 미국 특허 10/160,753, 09/732,095, 10/758,518, 공개된 미국 특허 출원: 20210290628, 미국 출원: 17/680,995, 및 PCT 출원 WO22/031330 및 US21/59668에서 찾을 수 있으며; 이들의 내용은 본원에 참조로 완전히 포함된다.

[0457] **실시예 1: 본 개시내용의 예시적인 항체**

[0458] 표 1은 본 개시내용의 예시적인 항체, 관련 출처 정보, 실시예 2 및 3의 프로토콜에 사용하기 위한 권장 희석 수준, 및 본 개시내용의 특정 구현예에서 관찰된 발현 패턴에 대한 코멘트를 설명한다.

항체:	회사	카탈로그 번호	권장 희석	코멘트
IRAK4	Cell Signaling	4363	1:100	3 가지 발현 패턴: 염색 없음, **핵** 및/또는 세포질
p-IRAK1 T387	Abcam	ab112042	1:200	3 가지 발현 패턴: 염색 없음, **핵** 및/또는 세포질
MYD88	Abcam	ab133739	1:300	3 가지 발현 패턴: 염색 없음, **핵** 및/또는 세포질
NF-κB p-p65 S536	Abcam	ab86299	1:200	3 가지 발현 패턴: 염색 없음, 핵 및/또는 세포질
NF-κB p-p50 S337	Santa Cruz	sc-271908	1:300	3 가지 발현 패턴: 염색 없음, 핵 및/또는 세포질
CD34	Abcam	ab81289	1:200	막/세포질 발현
CD117	Cell Signaling	37805	1:100	막/세포질 발현
FLT3	Abcam	ab263452	1:100	막/세포질 발현

[0459]

[0460] **실시예 2: NF-kB p-p50 또는 NF-kB p-p65 발현을 결정하기 위한 예시적인 방법**

[0461] 인간 편도선과 림프종의 포르말린 고정, 파라핀 포매 절편을 사용했다. 조직 절편(5㎛)은 파라핀을 제거하고 항원 복구는 90-100℃의 구연산 완충액에서 10-40분 동안 수행하였다. 절편을 1% 과산화수소에서 10분 동안 인큐베이션하여 내인성 조직 과산화효소를 소멸(quench)시켰다. 그런 다음 조직 절편을 4℃에서 약 16시간 동안 (1:300 희석에서) 1차 NF-kB p-p50 특이 항체와 함께 인큐베이션하였다. 1차 NF-kB p-p50 특이 항체는 Santa Cruz Biotechnology의 NF-kB p-p50(S337), sc-271908을 사용하였다.

[0462] 제조업체의 프로토콜에 따라 표준 EnVision+ System-HRP 키트(DAKO, Carpinteria, CA)를 사용하여 슬라이드를 염색했다. 면역조직화학 반응은 디아미노벤지딘을 발색 과산화효소 기질로 사용하여 개발되었으며 슬라이드는 헤마톡실린으로 대조 염색되었다. 음성 대조군 샘플에는 1차 항체를 비면역성 IgG1(Dako)으로 대체하는 것이 포함되었다.

[0463] NF-kB p-p50 Ab의 1:100 희석에서 인간 편도선 및 림프종 샘플에서 낮은 배경 염색을 갖는 표적 분자의 특이적 염색이 관찰되었다(도 12c). 구체적으로, NF-kappaB p-p50의 핵 및/또는 세포질 발현은 50mg QD(2건, 종양 퇴행), 50mg BID(1건), 200 BID(1건, 종양 퇴행) 및 400 BID(2건)으로 치료한 SD 6건 모두에서 발견되었다. NF-kappaB p-p50의 발현은 50mg QD(1건), 100mg QD(1건), 100mg BID(3건), 200mg BID(1건) 및 400 BID(1건)으로 치료받은 환자를 포함한 PD 환자 8건 중 7건에서 검출되지 않았다. 종양 생검에서 NF-kappaB p-p50의 발현과 화합물 1로 치료된 NHL 환자의 SD 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 관찰되었다($p<0.05$). 화합물 1로 치료하기 전과 후에 수집한 한 쌍의 종양 생검 샘플(3건)에서 NF-kappaB p-p50의 발현을 분석한 결과, 화합물 1로 치료한 NHL 환자로부터 얻은 종양에서 NF-kappaB p-p50 발현의 상당한 하향조절이 밝혀졌다. 시험관내 실험은 임상적으로 관련된 농도의 화합물 1로 처리된 3D 림프종 오가노이드에서 NF-kappaB p-p50의 발현을 입증하였다. 우리의 결과는 IRAK4 억제제의 잠재적인 예측 및 약역학적 바이오마커로서 NF-kappaB p-p50의 추가 개발을 지지한다.

[0464] 요약하면, NF-kappaB p-p50의 발현은 NHL 환자에서 IRAK4 변형 화합물을 사용한 치료에 대한 반응으로 SD를 예측하는 바이오마커 역할을 할 수 있다. NF-kappaB p-p50 선택 전략은 화학 요법 또는 표적 치료제와 함께 IRAK4 변형 화합물을 사용한 치료에 가장 반응할 가능성이 높은 NHL 환자를 식별하기 위해 향후 임상 시험에서 사용될 수 있다.

[0465] **실시예 3: FFPE(포르말린 고정 파라핀 포매) AML 골수 응고 샘플에서 항체 발현을 평가하기 위한 예시적인 단일 IHC 염색 프로토콜**

[0466] 조직 절편의 파라핀을 크실렌에서 각각 5분씩 3회 반복하여 제거하였다. 파라핀이 제거된 조직 절편을 100% 에탄올에서 각각 5분씩 2회 세척하고, 95% 에탄올에서 5분 동안 추가로 세척하였다. 생성된 절편을 수돗물에서 5분 동안 세척하였다. 세척된 조직 절편을 Dual Endogenous Peroxidase Block(Dako Envision, K4065)에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 수돗물에서 5분 동안 두 번째 세척하였다.

[0467] 슬라이드를 용기에 넣고, 구연산 완충액(cat. C9999-1000ML, Millipore Sigma)으로 덮고, 슬라이드를 완전히 덮기에 충분한 부피의 구연산 완충액을 유지하면서 전자레인지에서 가열하였다. 이후 슬라이드를 주변 온도의 완충액에서 냉각시켰다. 슬라이드를 1X 세척 완충액(Envision Flex Wash Buffer, Agilent, K800721-2)에서 각각 5분씩 3회 반복하여 세척하였다.

[0468] 슬라이드를 가습 챔버에서 4℃에서 밤새 1차 항체(표 1에 나열된 항체로부터 선택됨)와 함께 인큐베이션하였다. 1차 항체를 포함하는 인큐베이션된 슬라이드를 세척 완충액에서 각각 5분씩 3회 반복하여 세척하였다. 표지된 중합체-HRP 용액(DAKO EnVision+ System-HRP)을 슬라이드에 적용하고, 슬라이드를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 생성된 슬라이드를 인산염 완충 식염수에서 각각 5분씩 3회 반복하여 세척하였다. 기질 완충액 1 mL와 액체 DAB+ 색소원(DAB+ = DAKO EnVision Dual Link System-HRP, cat. K4065) 20 μL를 혼합하여 기질-색소원 용액을 제조하였다. 생성된 기질-색소원 용액을 제조된 조직 절편에 적용하여 5분 동안 염색을 진행하였다. 이후 슬라이드를 수돗물에서 5분 동안 세척하여 염색 진행을 중단하였다. 세척된 슬라이드를 새로 여과된 Mayer 헤마톡실린으로 5초 동안 대조염색하였고, 생성된 슬라이드를 수돗물에서 10분 동안 세척하였다. 슬라이드를 100% 에탄올에서 각각 5분씩 3회 반복하여 세척하고, 자일렌에 5초 동안 둔 다음, 마운팅하고 유리 커버슬립으로 덮었다.

[0469] **실시예 4: WM에서 화합물 1의 성능**

[0470] 환자는 심한 피로를 호소하지만, 그 외에는 건강한 49세의 남성이다. 일상적인 실험실은 적혈구 침강 속도와 빈혈 증가로 유명했으며; 따라서 그는 혈액학/종양학으로 의뢰되었다. 추가 검사 결과 혈청 단백질 전기영동에서 IgM 람다 m-단백질이 드러났고 WM과 일치하는 삼계통 조혈 및 비정형 림프형질세포 침윤이 있는 과세포성 골수가 발견되었다. CT 스캔 결과 림프절병증이나 간비종대가 발견되지 않았다.

[0471] 증상이 있는 혈구감소증과 극심한 피로로 인해, 치료가 권장되었다. 환자는 8주 동안 매주 리툭시맙 유도 375 mg/m^2 IV를 투여받은 다음, 2005년과 2007년 사이에 8 용량에 대해 3개월마다 리툭시맙 유지요법을 받아 매우 우수한 부분 완화를 달성했다. 그는 병이 진행된 약 4년 동안 잘 지냈고, 손과 발을 포함하는 새로운 1급 감각

말초 신경병증뿐만 아니라 재발성 증상 빈혈이 발생했다. 그는 2011년 6월과 9월 사이에 리툭시맙으로 다시 치료받아 이 기간 동안 IgM 수치가 1476에서 2042 mg/dL로 증가하고 증상이 개선되지 않는 안정적인 질환을 달성했다. 2011년 11월 반복 골수 생검은 세포질의 20%를 차지하는 WM, 세포질의 5-10%를 차지하는 IgM 람다 형질세포, 정상 세포유전학, 레티쿨린 염색의 증가 없음 및 미량의 염색 가능한 철을 갖는 90% 세포 골수를 보여주었다. 그 당시 CT 스캔에서 림프절 병증이나 기관 비대증이 없었다. 2012년 12월까지 그의 혈청 IgM은 3380 mg/dL로 증가했고 IgM 람다 m-단백질은 2.37 g/dL이었다. 그는 추가 관리를 위해 3차 치료 센터로 보내졌고, 여기서 유도 화학 요법 후 자가 줄기 세포 이식이 권장되었다. 2013년 초에 그는 리툭시맙, 시클로포스파미드, 보르테조밉, 덱사메타손(R-CyBorD)의 2사이클을 투여받아 IgM이 1285 mg/dL, m-단백질이 0.88 g/dL로 감소되는 부분적 완화(PR)를 달성했다. 그다음 환자는 2013년 6월에 리툭시맙, 이포스파미드, 에토포시드 화학-가동화 및 줄기세포 수집을 받았고, 그 후 그의 IgM 및 m-단백질은 변하지 않았다. 벤다무스틴과 리툭시맙(BR)의 2 사이클에 의한 추가 세포감소가 이식 전 투여되어 환자의 부분적 반응을 심화시켰다(IgM 454 mg/dL, m-단백질 0.30 g.dL). 그 다음 그는 합병증 없이 2013년 10월에 BEAM 컨디셔닝(카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 멜팔란)으로 자가 줄기 세포 이식을 받았고, 2014년 1월에만 IgM nadir 사후-이식 135 mg/dL 및 면역 고정에 의해 검출 가능한 m-단백질로 매우 좋은 부분적 반응(VGPR)을 달성했다.

[0472] 환자는 4년 넘게 무증상 상태로 유지되었으며 그 기간 동안 m-단백질과 IgM이 천천히 증가했다. 2017년 중반부터 피로가 증가하기 시작했다. 2017년 11월 골수 평가 결과 WM이 30% 관여되고 세포 유전학적으로 정상인 포충실성 골수를 밝혔다. 차세대 시퀀싱은 서브클론 집단에서 RICTOR N1065S 돌연변이뿐만 아니라 MYD88 L265P 돌연변이 및 TET2 돌연변이를 밝혀냈다. CXCR4 게놈 변경의 증거는 없었다. 2018년 말까지 그의 피로가 일상 활동을 수행하는 능력을 방해하기 시작하여, 치료가 다시 권장되었다. 치료 Bruton의 티로신 키나제 억제제(BTKi) 요법의 임상 시험 및 표준을 포함한 여러 옵션이 논의되었다. 그의 임상 이력, 현재 증상, 알려진 돌연변이 환경 및 개인 선호도를 감안할 때, 그는 재발성 또는 불응성 B-세포 악성종양 환자에서 새로운 경구 IRAK4 억제제인 화합물 1의 용량 증가 연구인 1상에 등록되었다(NCT03328078).

[0473] 2018년 12월 기준 시험은 WM, m-단백질 1.66 g/dL, IgM 2,801 mg/dL에 의한 5-10% 관여를 보여주는 골수 생검, 병리학적 림프절병증 또는 간비종대가 없는 컴퓨터 단층촬영 스캔을 포함했다. 정량적 면역글로불린 및 혈청 단백질 전기영동을 각 사이클에서 얻어 치료에 대한 반응을 결정하였다(도 1).

[0474] 환자는 첫 번째 용량 수준인 50 mg에서 치료를 시작했다. 그는 부작용 없이 치료를 잘 견뎌냈다. 처음 6개의 21일 사이클 동안 그의 m-단백질은 느리지만 꾸준히 1.55 g/dL로 내려가는 경향을 보였고, IgM은 처음 2 사이클 동안 2801에서 2866 mg/dL로 증가한 다음, 사이클 6 1일차까지 2639로 감소했다(도 1). 표준 3+3 설계를 사용하여 후속 용량 수준인 100 mg po BID가 프로토콜에 따라 명확해졌다(cleared). 특이 독성이 없는 반응의 증거를 고려할 때, 환자는 2019년 4월에 사이클 7 1일 차부터 시작하여 100 mg po BID로 증량될 후보였다. 그는 독성의 증거 없이 사이클 7 및 8 동안 IgM 및 m-단백질이 감소 추세인 안정적인 질환(SD)을 지속했으며, 따라서 2019년 5월에 사이클 9 1일차부터 시작하여 200 mg po BID의 다음 명확해진 용량 수준으로 증량할 후보가 되었다. 200 mg BID 용량 증량 전에 그의 기준 IgM은 2245 mg/dL이었고 m-단백질은 1.37 g/dL이었다. 그의 기준 피로 증상은 약간 개선되었지만 지속되었다. 그는 200 mg po BID 용량 수준에서 종양 표지자의 겉보기 용량-의존적 감소를 계속 즐겼고, 2019년 여름까지 피로가 완전히 해소되었다. 그는 피로 해소로 삶의 질이 크게 향상되었다고 보고했으며, WM 관련 증상으로 인해 지난 2년 동안 수행할 수 없었던 엄격한 매일 운동 프로그램으로 돌아갔다. 2019년 8월에 그는 무증상 2등급 크레아틴 포스포키나제(CPK) 수치가 상승한 것으로 나타났고 광범위한 정밀 검사와 신체 검사 결과에서도 별 다른 이상이 밝혀지지 않았다. 그는 운동 프로그램의 강도를 감소시켰고 무증상 CPK 상승은 화합물 1 용량 지연 또는 감소에 대한 필요 없이 완전히 해결되었다. 사이클 15 내지 20 동안, 200 mg po BID 용량에서 환자의 IgM은 약 1500 mg/dL에서 정체되었고 m-단백질은 약 0.9 g/dL 근처에서 정체되었다. 더 높은 용량 수준에서 진화하는 안전성 데이터에 기초하여, 환자는 2020년 1월에 사이클 20부터 시작하여 300 g po BID로 증량되었다. 그는 다시 주목된 독성 없이 겉보기 용량-의존적인 반응 가속을 경험했고 C22 1일차에 PR을 달성했다(m-단백질 0.68 g/dL, IgM 1241 mg/dL). 그는 화합물 1 300 mg po BID에 유지된다.

[0475] WM에서의 치료법은 MYD88 및 CXCR-4의 알려진 돌연변이와 관련된 표적 경로를 포함한다. 이전 연구에서는 MYD88과 복합체를 형성함으로써 전염증성 사이토카인의 자극 효과에 관여하는 신호 전달 캐스케이드에서 IRAK4의 역할을 보여주었다. 따라서 IRAK4는 면역 반응을 조절하는 데 필수적인 구성요소이며, 복합체의 어느 한 부분에 기능 장애가 있는 사람은 면역 결핍 또는 면역 조절 장애로 이어질 수 있다. IRAK4 억제제의 추가에 의해, IRAK4와 MYD88 사이에 강한 결합이 형성되고, IRAK-1과 약한 결합이 형성되어, IRAK1의 유비퀴틴화를 감소시켜 궁극적으로 IL-1 유도 신호 전달 및 사이토카인 생성 감소로 이어진다.

[0476] IRAK4의 억제를 통해, 화합물 1은 NF-kB 활성화를 방지하여, 감소된 염증성 사이토카인 생성 및 잠재적인 항종양, 면역조절 및 항염증 효과를 유발한다. 전임상 연구는 또한 화합물 1이 자가 면역 상태에서 염증 과정을 예방할 수 있는 TLR/IL1R 신호 전달에 영향을 미친다는 것을 시사한다.

[0477] 이 환자는 거의 18개월 동안 화합물 1을 사용한 지속적인 경구 치료를 잘 견뎠다. 그의 종양 부담은 용량-의존적 방식으로 줄어들어, WM 반응 기준에 관한 제6회 국제 워크샵에 따라 부분적 반응 상태(PR)에 도달하였다(도 1). 환자의 삶의 질은 피로가 해소되면서 기준으로부터 개선되었으며, 질환 발병 이전에 즐기던 격렬한 신체 운동도 가능하게 되었다. 그러나, 이는 화합물 1 노출을 유지하거나 감소시킬 필요 없이 운동 조절로 해결되는 CK의 간헐적 무증상 2등급 상승을 초래했다.

[0478] **실시예 5: DLBCL, FL, HGBL, WM, LPL, MZL 및 MCL에서 화합물 1의 성능**

[0479] ***연구 설계 및 방법***

[0480] I상 시험 화합물 1은 3 + 3 설계를 갖는 용량 증량 시험이다. 7개의 투여 코호트(cohort)는 21일 사이클로 50 및 100 mg QD 및 50, 100, 200, 300 또는 400 mg BID의 매일 연속 경구 단일요법을 포함하였다. 목표는 안전성 및 내성(원발성), pk/pd 및 조기 효능(속발성), 바이오마커 상관관계(탐색)를 포함하였다. 내성 또는 불응성 진행성 NHL를 갖는 31명의 환자가 등록되었다. 환자 모집단의 세부 사항은 아래 표 2에 제시되어 있다.

표 2

부작용 요약

특성 및 성향	전체(=31)
남성, n(%)	26 (80)
여성, n(%)	5 (16)
연령, 중간 연령(범위)	69 (40-75)
조직학, n(%)	
미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)	14 (45)
형질전환된 여포성 림프종(t-FL/DLBCL) *	6 (19)
발덴스트롬 매크로글로불린혈증(WM)	4 (13)
기타 림프종**	4 (13)
이전 치료법	
No. 이전 요법 [중앙값(범위)]	4 (1-8)
이브루티닙 억제제, n(%)	6 (19)
CAR-T, n(%)	5 (16)
ASCT	7(23)

*지역 병리학 보고서에 따른 고 등급 복합 저-고 등급 질환

[0481] **림프형질세포(n=2), 맨틀 세포(n=2), 변연부(n=2), 고 등급 MYC-BCL6 (n-1

[0482] ***결과***

[0483] 화합물 1은 내약성이 좋았다(well tolerated). 8명의 환자가 400 mg BID의 최고 용량 수준에 노출되었다. DLT-평가 가능한 환자 5명 중 2명은 합병증 없이 3 등급 횡문근융해증(DLT)을 가졌고, 치료 중단 및 수화/진통 치료 후 가역적이었다 - 둘 다 이어서 각각 200 또는 300 mg BID의 더 낮은 용량으로 치료를 계속했다. 6명의 환자는 DLT 없이 300 mg BID를 잘 견뎌냈다. 대부분의 비혈액학적 TEAE는 1등급 또는 2등급이었고 설사, 구토, 피로, 호흡곤란 및 근육통을 포함하여 관리 가능했다. 경도/중도, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증; 합병증 없이

200 내지 400 mg BID 범위의 용량 수준에서 18명의 환자에서 단 4개의 등급 3 결합 에피소드(표 3). 독성 사망은 없다. 약동학은 용량-비례적 노출 증가를 갖는 유리한 특성을 보여주었다. 유사한 약역학적 변화가 사이토카인 감소에서 나타났다. 치료 기간은 지속적인 질환 통제를 하는 <1 내지 18+ 개월 범위였다. 28명의 평가 가능한 환자 중 8명이 기준선에서 >20%의 전반적인 종양 부담 감소를 경험했으며 더 높은 용량에서 더 많이 감소했다(표 5). 지속적인 PR을 가진 WM 환자는 환자 내 용량 증량을 겪었고 용량/반응 관계와 매우 우수한 치료 내성을 가졌다(도 20). IRAK4의 다운스트림 약역학 마커 및 기원 세포를 포함한 분자 특성이 제시될 것이다.

표 3

부작용 요약

부작용	200 mg BID (n=5)		300 mg BID (n=6) (%)		400 mg BID (n=8) (%)	
	모든 등급(%)	등급 3 또는 4 (%)	모든 등급(%)	등급 3 또는 4(%)	모든 등급(%)	등급 3 또는 4(%)
설사	20	0	40	0	25	0
메스꺼움	20	0	17	0	50	0
구토	20	0	20	20	25	0
변비	20	0	0	0	20	0
상기도 감염	40	20	0	0	12.5	0
기침	40	0	0	0	0	0
근육통	40	0	0	0	37.5	0
피로	40	0	0	0	50	0
부종	25	0	0	0	0	0
두통	20	0	0	0	12.5	0
현기증	0	0	0	0	25	0
불면증	20	0	0	0	12.5	0
호흡곤란	20	0	0	0	12.5	12.5
감각 말초 신경병증	0	0	0	0	25	0
허리 통증	20	0	0	0	12.5	0
근육 약화	20	20	0	0	12.5	0
횡문근융해증	0	0	0	0	25	25
탈수	20	0	0	0	12.5	0

[0484]

표 4

혈액학적 부작용 요약

	화합물 1 200 mg BID N=5		화합물 1 300 mg BID N=6		화합물 1 400 mg BID N=8	
	모든 등급 n (%) [E]	등급 3 이상 n (%) [E]	모든 등급 n (%) [E]	등급 3 이상 n (%) [E]	모든 등급 n (%) [E]	등급 3 이상 n (%) [E]
호중구감소증	2 (40.0) [3]	2 (40.0) [2]	1 (16.7) [5]	1 (16.7) [1]	2 (25.0) [3]	0
빈혈	1 (20.0) [1]	0	2 (33.3) [3]	0	1 (12.5) [1]	1 (12.5) [1]
혈소판감소증	0	0	0	0	1 (12.5) [2]	1 (12.5) [2]

[0485]

표 5

반응 요약

[0486]

NHL 하위 유형	초기 용량 수준	최종 용량 수준	종양 감소
DLBCL **(형질전환된 MZL)**	50 mg qd	50 mg qd	24%
FL	50 mg qd	50 mg qd	35%
FL	100 mg qd	50 mg qd	49%
WM	50 mg bid	300 mg bid *	**66% (PR)**
DLBCL	50 mg bid	50 mg bid	11%
LPL	200 mg bid	300 mg bid *	20%
DLBCL-GCB	200 mg bid	300 mg bid	35%
DLBCL-ABC	400 mg bid	400 mg bid	42%
MZL	400 mg bid	400 mg bid	5%
MALT/MZL	400 mg bid	300 mg bid*	25%

[0487] 요약하면, 화합물 1은 양호한 안전성 및 내성, 바람직한 약동학적 특성 및 예비 임상 활성을 입증하였다.

[0488] **실시예 6: AML 및 MDS에서 화합물 1의 성능**

[0489] ***연구 설계 및 방법***

[0490] 이것은 AML 또는 고위험 MDS(NCT04278768)를 앓는 성인 환자에서 경구 투여된 화합물 1 단일요법의 단일-암(arm) 용량 증량 1상 연구이다. 이 연구는 초기 용량 증량 및 용량 확장 단계의 두 부분으로 수행될 것이다. 시작 용량 수준은 NHL 연구에서 생물학적 활성 및 임상 효능의 징후를 입증할 뿐만 아니라 관련 수준의 약물 노출을 달성할 수 있는 안전한 것으로 결정된 200 mg BID이다. AML 또는 MDS 환자 3명이 지정된 용량으로 등록된다. 첫 번째 사이클 동안 처음 3명의 환자 중 누구도 DLT를 경험하지 않는 경우, 환자는 안전하고 효과적인 RP2D가 확립될 때까지 다음의 더 높은 용량 수준인 300 mg bid에 등록될 수 있다.

[0491] 이 연구는 초기 RP2D를 확립하기 위해 약 18명의 환자를 등록할 것으로 예상된다. 안전성 모집단은 임의의 용량의 화합물 1을 투여받은 연구에서의 모든 환자를 포함할 것이고, 효능 모집단은 유효한 기준선 및 기준선 후 질환 평가를 갖고 적어도 1회 용량의 연구 약물을 투여받은 환자를 포함할 것이다. 화합물 1의 각 치료 사이클은 길이가 28일이며 독성 또는 질환 진행 부재 하에 반복된다.

[0492] 주요 연구 포함 및 제외 기준은 다음과 같다: 적어도 6 사이클의 저메틸화제[HMA] 또는 조기 진행의 증거 이후, 조사자의 평가 또는 고/초고 위험 재발성/불응성 MDS(IPSS-R 기준)에 기초한 적어도 하나의 표준 치료(화학요법, 재유도 요법 또는 줄기세포 이식 포함) 후 재발성 또는 불응성 AML(원발성 또는 속발성, 치료 관련 포함). 화합물 1의 첫 번째 투여 후 60일 이내에 급성 골수성 백혈병(APL, M3), CML의 블라스트 페이즈, 동종 조혈모세포 이식(Allo-HSCT) 또는 화합물 1의 시작 전에 면역 억제 약물의 지속적인 상향 조정이 필요한 임상적으로 유의한 이식편대숙주병(GVHD)을 진단받은 환자는 제외된다.

[0493] 1차 목적은 안전성 및 내약성, DLT 및 PK/PD 소견에 기초하여 AML 및 고위험 MDS 환자에서 화합물 1에 대한 최대 내약 용량(MTD) 및 권장 2상 용량(RP2D)을 결정하는 것이다.

[0494] ***결과***

[0495] 모든 초기 환자는 여러 골수 완전 반응을 포함하여 골수 모세포 감소로 사이클 1을 완료했다.

[0496] *코호트 1(200 mg BID; 사이클 기간 4주)*

[0497] hr-MDS 환자 3명; 모두 지속적인 치료(현재 2-4 사이클) 받음. DLT 첫 번째 사이클 없음.

[0498] Gr. 3 현기증에 대한 1 용량 감소 C2.

[0499] *코호트 2(300 mg BID)*

[0500] 4명의 환자(3 AML, 1 hr-MDS), 모두 지속적인 치료(현재 1-2 사이클) 받음. 처음 3명의 환자에서 DLT 없음.

[0501] *코호트 3 개방(400 mg BID)*

[0502] 등록을 위해 개방.

[0503] **실시예 7: 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양에서 화합물 1의 성능**

[0504] ***연구 설계 및 방법***

[0505] 이것은 재발성 또는 불응성 혈액 악성종양이 있는 성인 환자에서 이브루티닙과 함께 경구 투여된 화합물 1의 시험이다. (NCT03328078). 그것은 두 부분을 갖는다: 초기 용량 증량 단계(부분 A2) 및 4 코호트의 확장 부분. 3x3 용량-증량 설계에서 화합물 1의 시작 경구 용량은 매일 투여되는 200 mg BID일 것이다. 동시에 환자는 각 NHL 하위 유형(560 mg 또는 420 mg)에 대해 표시된 용량으로 매일 이브루티닙을 투여받는다. 내약성이 좋으면 화합물 1 용량은 300 mg BID로 증량될 것이다. 목표는 안전성/내약성, 약동학, 예비 효능 평가 및 탐색적 바이오마커 상관관계를 포함한다. 조합 용량에 대한 권장 2상 용량(RP2D)이 결정되면, 확장 단계(부분 B)는 화합물 1과 이브루티닙 조합의 효능(CR/ORR 속도/기간), 안전성/내약성, 모집단 PK 및 바이오마커 상관관계를 평가할 것이다. 부분 B는 적응형 이브루티닙 내성(바스켓 디자인)을 갖는 1 - MZL, 2 - DLBCL, 3 - CNSL 및 4 - NHL을 포함하는 4개의 코호트로 구성된다.

[0506] 코호트 1-3은 BTK-억제제 투약을 받은 적이 없어야 한다. 후자의 모집단은 이브루티닙 단독요법을 받고 이에 반응할 것이다(1차 내성 없음). 적응성 이차 내성이 발생하고 종양 진행이 나타나면, 이브루티닙과 화합물 1의 조합이 제공될 것이다. (<3주의 이브루티닙 요법의 짧은 간격은 허용된다.) 이 코호트는 이브루티닙 승인 또는 NCCN 권장 징후: MCL, MZL, CLL/SLL, WM/LPL, PCNSL(NCCN 목록)를 갖는 환자를 포함할 것이다.

[0507] 1차 목적: 과거 데이터와 비교하여 코호트 1-3에서 개선된 객관적 반응의 예비 효능 신호 식별, 및 선행 진행 후 객관적 반응을 보여줌으로써 코호트 4에서 내성 역전의 입증.

[0508] 부분 A2에서 최대 약 18명 환자의 추정되는 샘플 크기는 용량 증량을 위한 표준 3+3 연구 설계를 기반으로 한다. 정확한 환자 수는 이브루티닙과 조합 투여 시 화합물 1에 대한 최대 내약 용량(MTD) 및 권장 2상 용량(RP2D)을 확립하는 데 필요한 코호트 수에 의해 결정될 것이다. 부분 B 용량 확장을 위해 최대 46명의 환자가 4개의 NHL 코호트 각각에 등록된다. 안전성 모집단은 이브루티닙과 조합되는 임의의 용량의 화합물 1을 투여받은 연구에서의 모든 환자를 포함할 것이고, 효능 모집단은 유효한 기준선 및 기준선 후 질환 평가를 갖고 적어도 1회 용량의 연구 조합 약물을 투여받은 환자를 포함할 것이다. 안전 관찰 및 측정은 약물 노출, AE, 안전성 실험실 시험, 활력 징후, 신체 검사, ECG 및 ECOG 성능 상태를 포함한다. 화합물 1의 각 치료 사이클은 길이가 21일이며 독성 또는 종양 진행 없이 반복되며 이브루티닙은 라벨에 따라 투여될 것이다.

[0509] 조합 요법 용량 증량의 부분 A2에 대한 주요 연구 포함 및 제외 기준은 다음과 같다. WHO 2016 분류에 따른 조직병리학적으로 확인된 B-세포 NHL의 진단. 적합한 NHL 하위 유형은 여포성 림프종, MZL, 맨틀 세포 림프종, DLBCL(다리, 고환 또는 NOS 유형의 림프절외 림프종 포함), CLL/SLL, 원발성 또는 속발성 CNS 림프종 및 발덴스트롬 매크로글로불린혈증/LPL을 포함한다. 맨틀 세포 림프종, MZL, WM/LPL 또는 CLL/SLL 환자는 질환 치료가 필요한 임상 기준을 충족해야 한다. 연구 시작 전 7일 이내에 NCI CTCAE v 4.03에 의해 결정된 바와 같이 등급 ≤ 1로 해결되지 않은 탈모증을 제외한 이전 항암 요법으로 인한 급성 또는 만성 독성이 있는 환자는 제외된다.

[0510] 연구 치료제 종점은 이브루티닙과 조합된 경구 화합물 1의 안전성 및 내약성, DLT, MTD 및 RP2D를 결정하는 것이며, 이차 종점은 이브루티닙과 조합된 화합물 1을 사용한 치료 후 객관적 반응률(ORR), 지속시간 반응률(DOR) DCR, PFS 및 OS를 평가하는 것이다.

[0511] **실시예 8: 자가면역 장애에서 화합물 1의 성능**

[0512] 자가면역 병태(예: 이식편대숙주병)를 앓고 있는 대상체는 50 mg에서 시작하는 용량 증량 연구에서 화합물 1을 투여받을 것이다. 화합물 1의 효능은 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 것이다.

[0513] **실시예 9: 화합물 1을 사용한 OCL-LY10 및 TF-1 세포의 예시적인 처리**

[0514] OCL-LY10 및 TF-1 세포를 3 μM 및 10 μM에서 상이한 농도의 화합물 1로 처리하였다. 처리 후 48시간에 세포 용

해물을 얻었다. 단백질 샘플 농도를 정량화하고 동일한 양의 전체 단백질 추출물 20㎍을 SDS-폴리아크릴아미드 겔의 각 웰에 로딩했다. 세포 추출물을 10% SDS-PAGE로 분리하고, 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 표시된 대로 조사했다. 다음 항체를 면역블롯 분석에 사용했다: NF-kB p-p50 S337(Santa Cruz Biotechnology) 및 b-액틴(Cell Signaling Technology). NF-kB p-p50 S337의 발현은 화합물 1 처리된 OCL-Ly10 및 TF-1 세포주에서 하향 조절되었다.

[0515] **참조에 의한 통합**

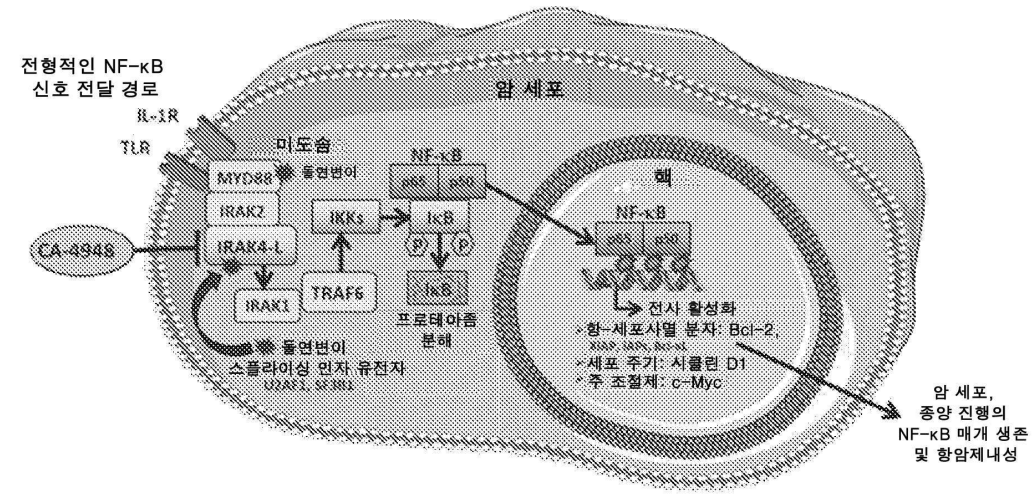
[0516] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 상충하는 경우, 본원의 임의의 정의를 포함하여 본 출원이 우선한다.

[0517] **균등물**

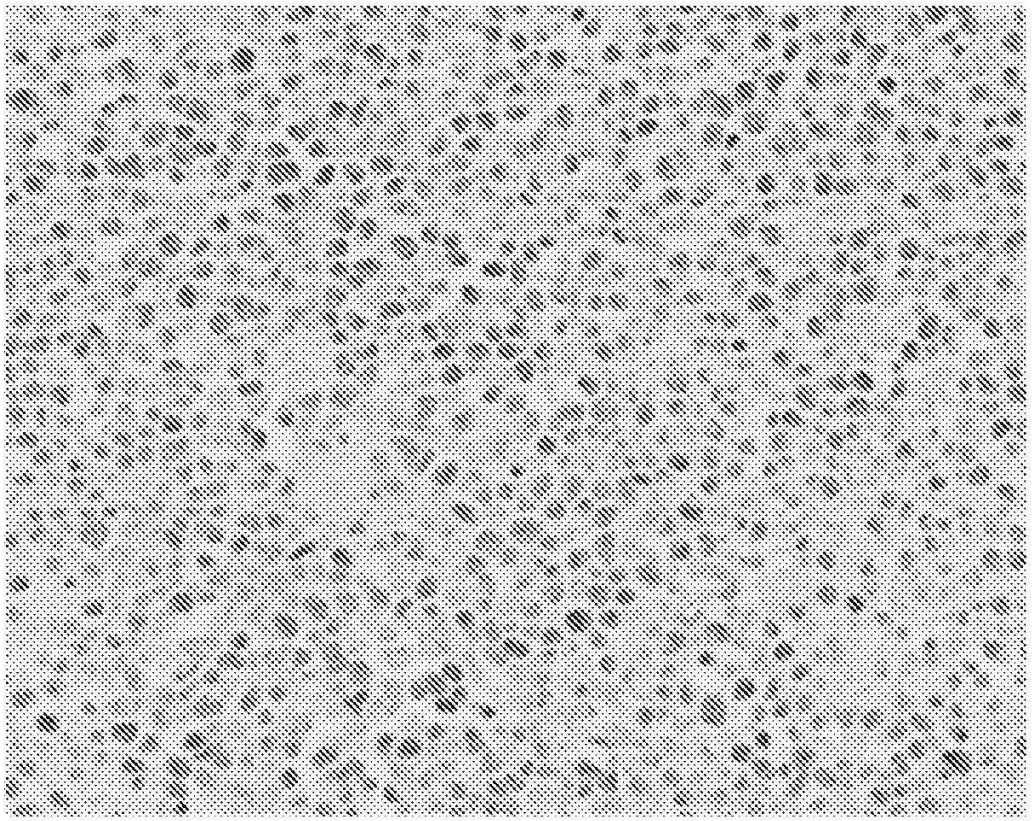
[0518] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 청구범위와 균등물의 전체 범위 및 명세서와 이러한 변형을 참조하여 결정되어야 한다.

도면

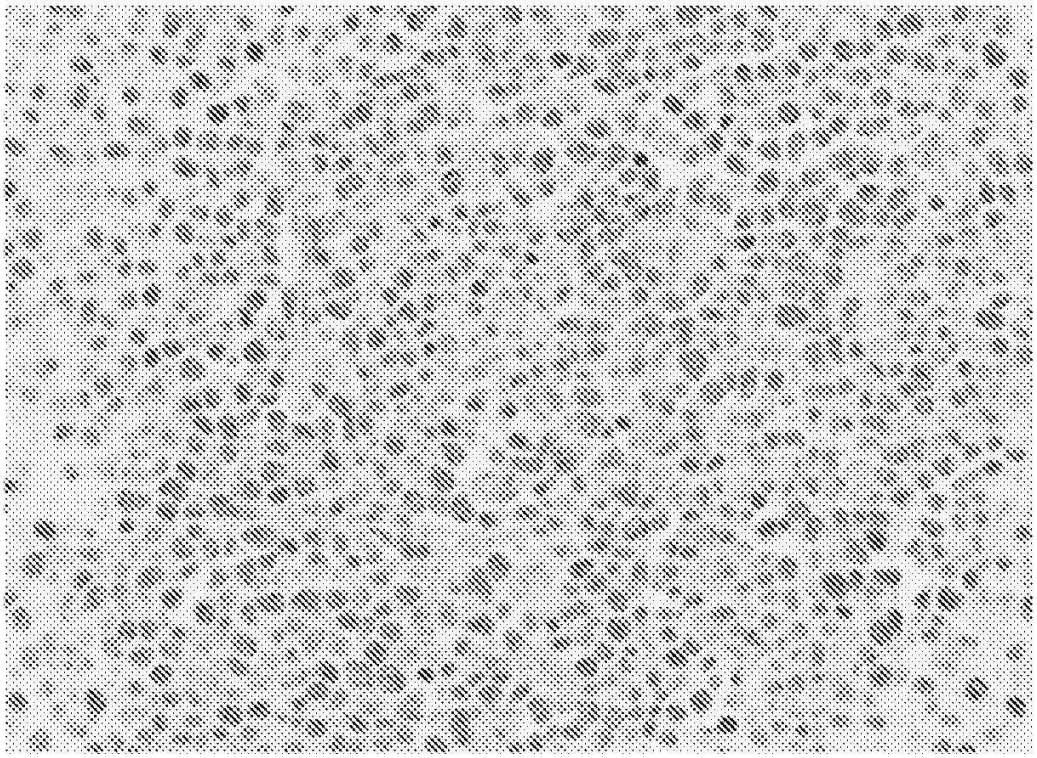
도면1



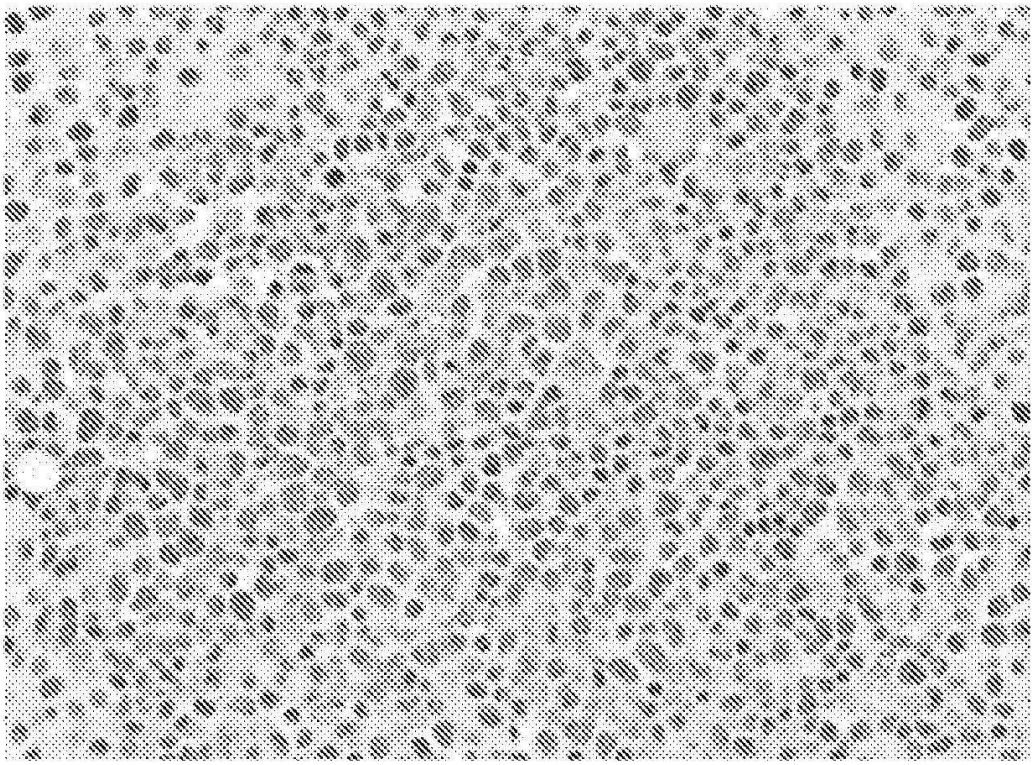
도면2a



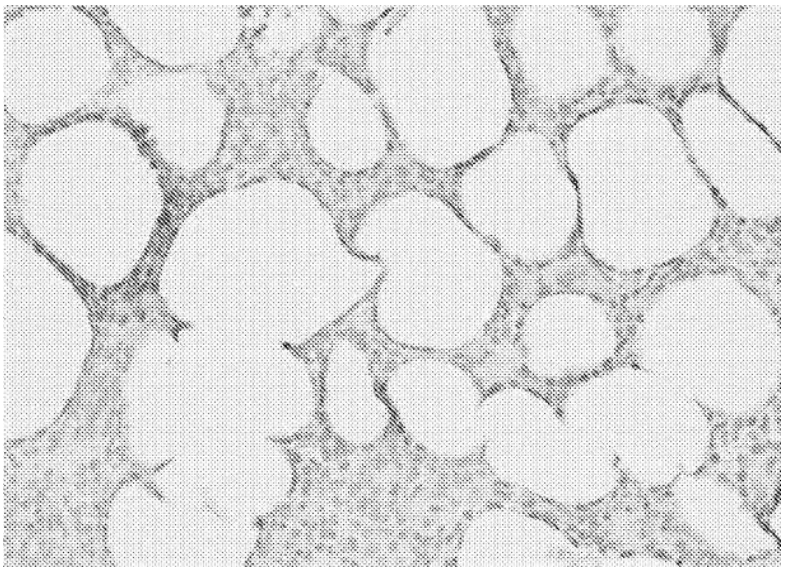
도면2b



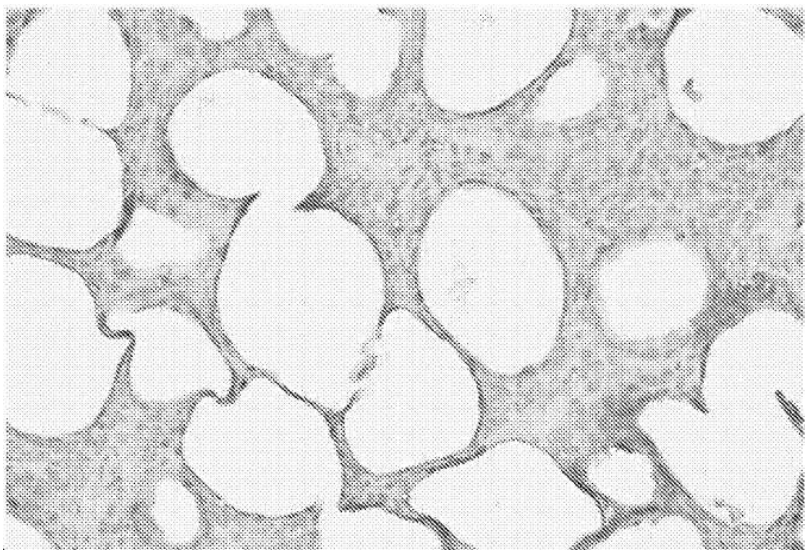
도면2c



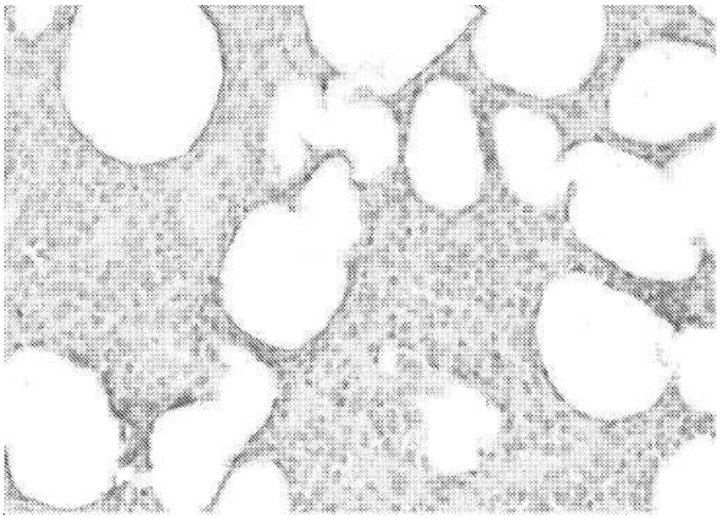
도면3a



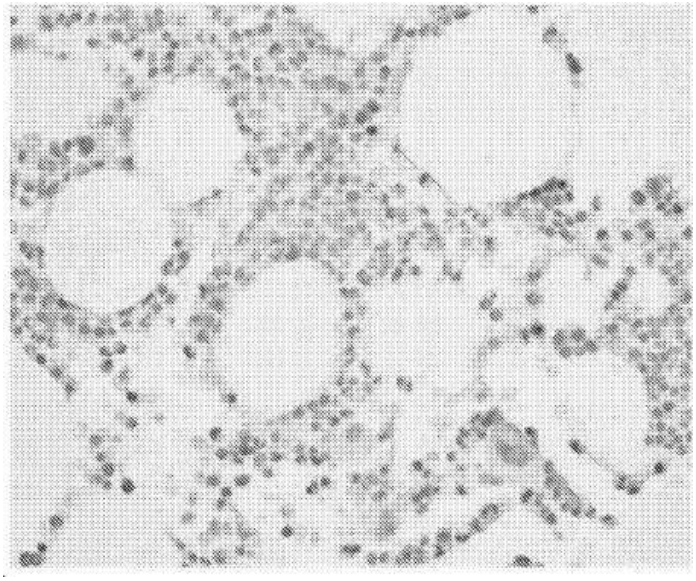
도면3b



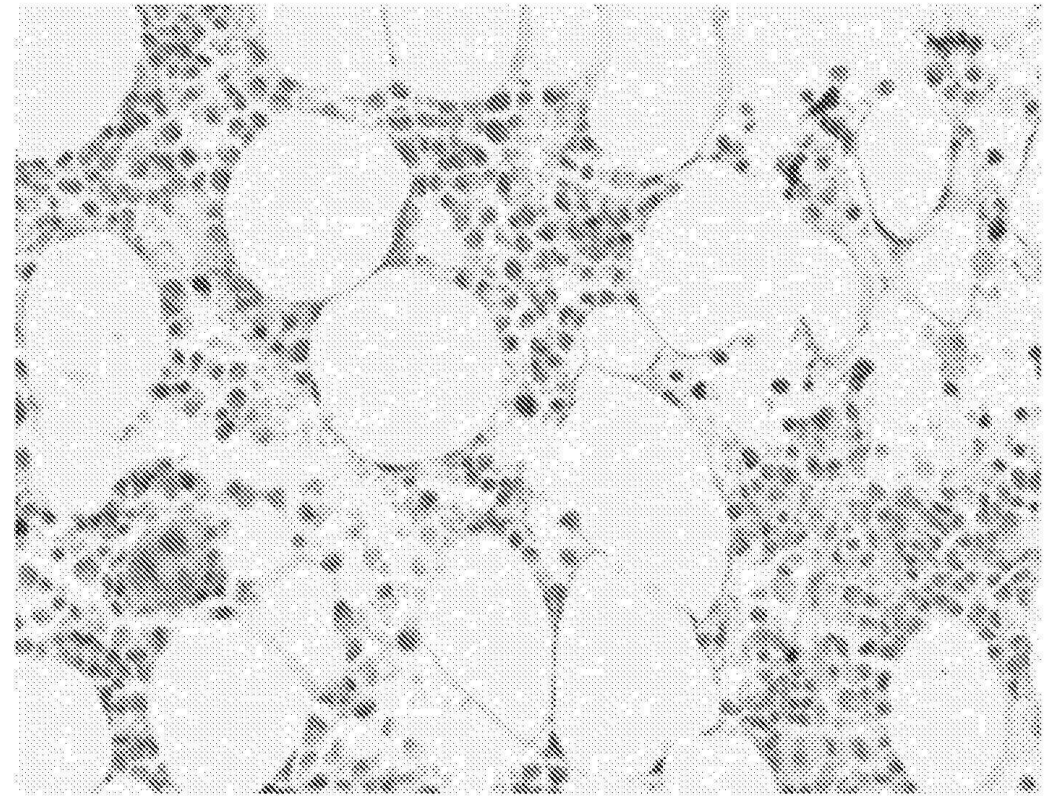
도면3c



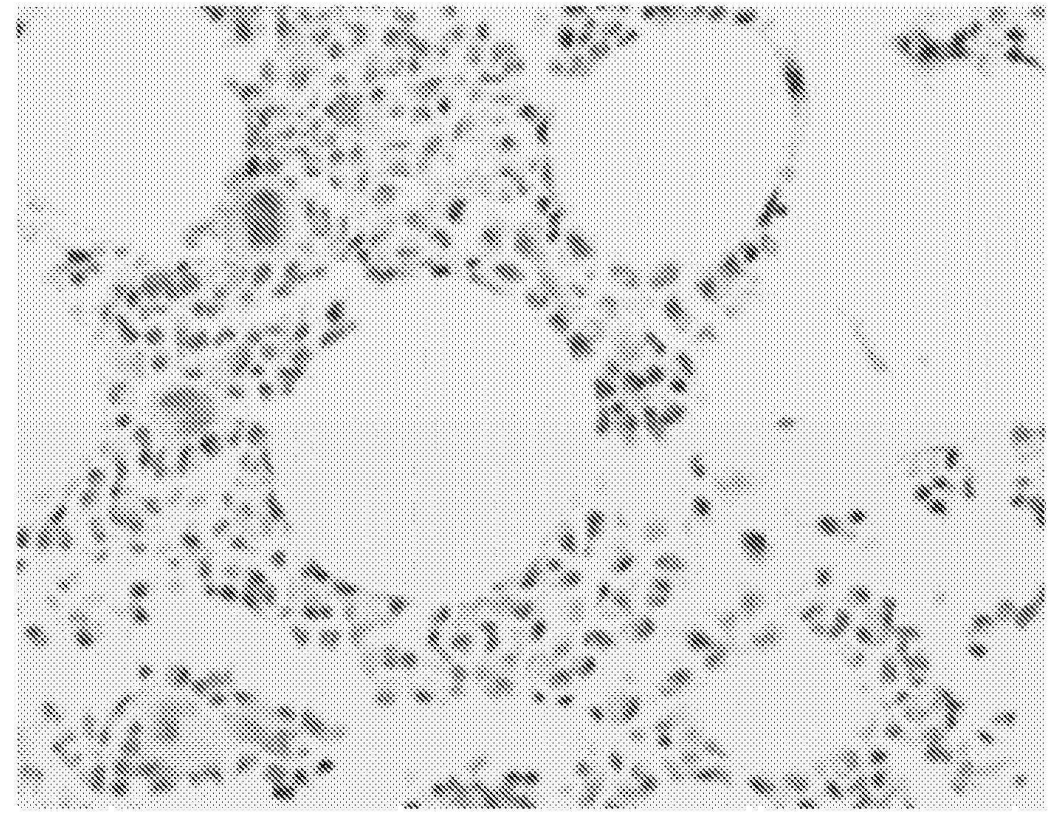
도면4a



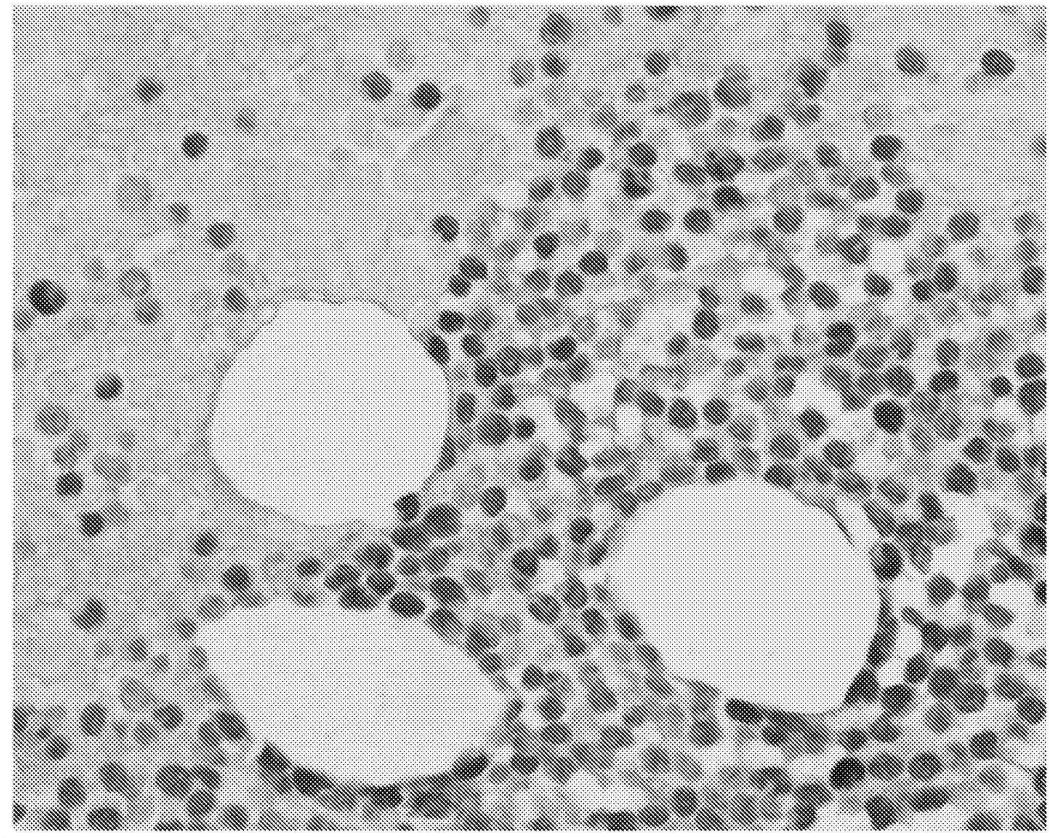
도면4b



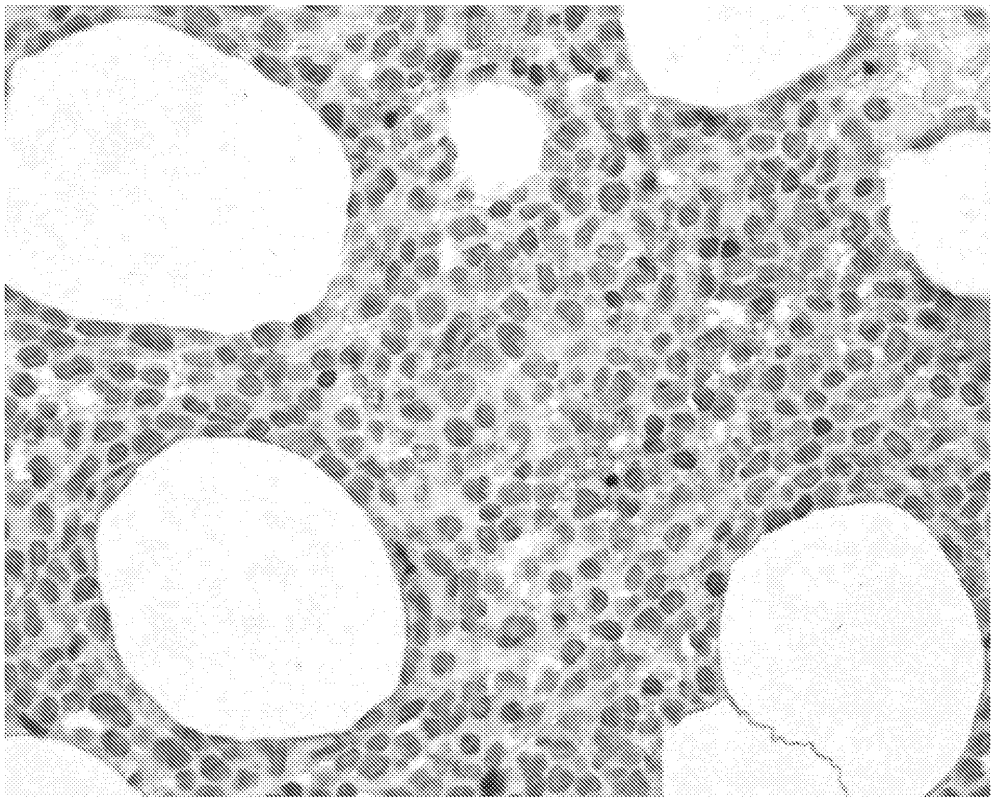
도면4c



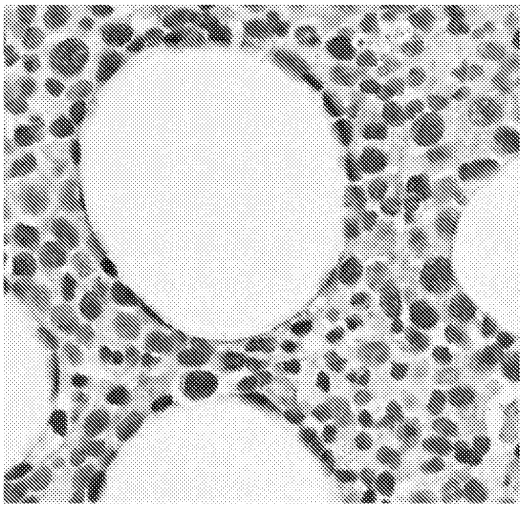
도면5a



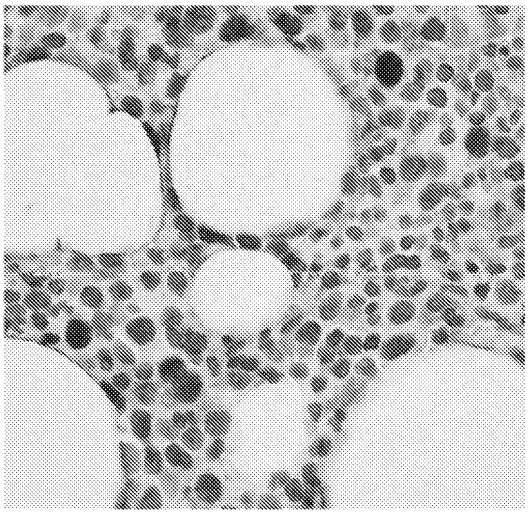
도면5b



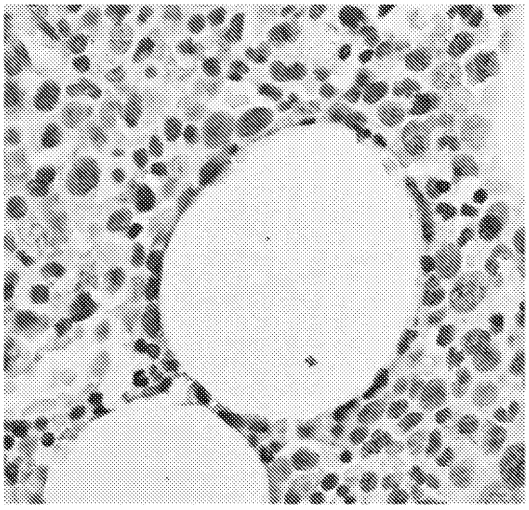
도면6a



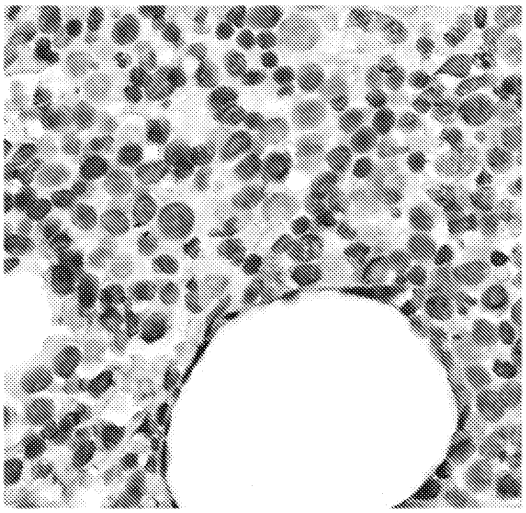
도면6b



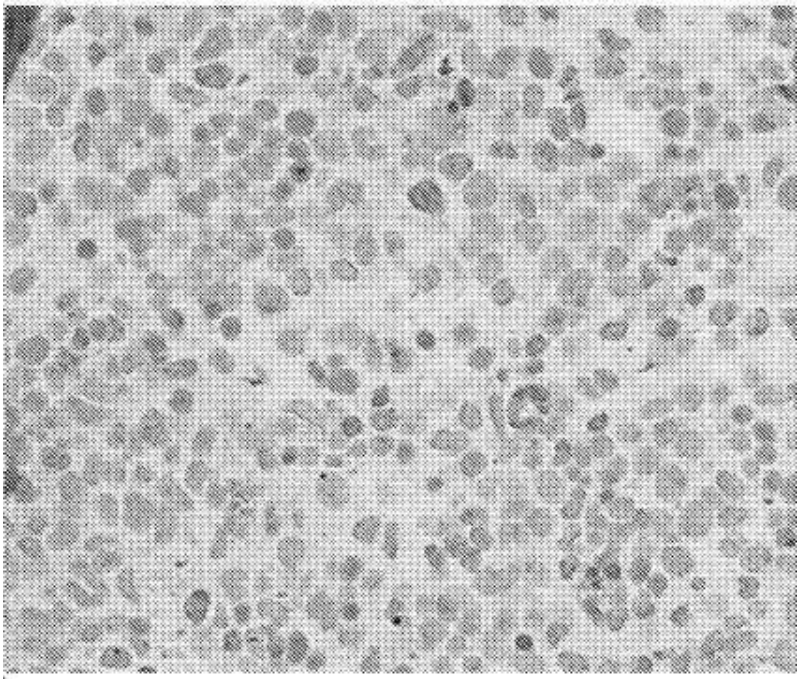
도면6c



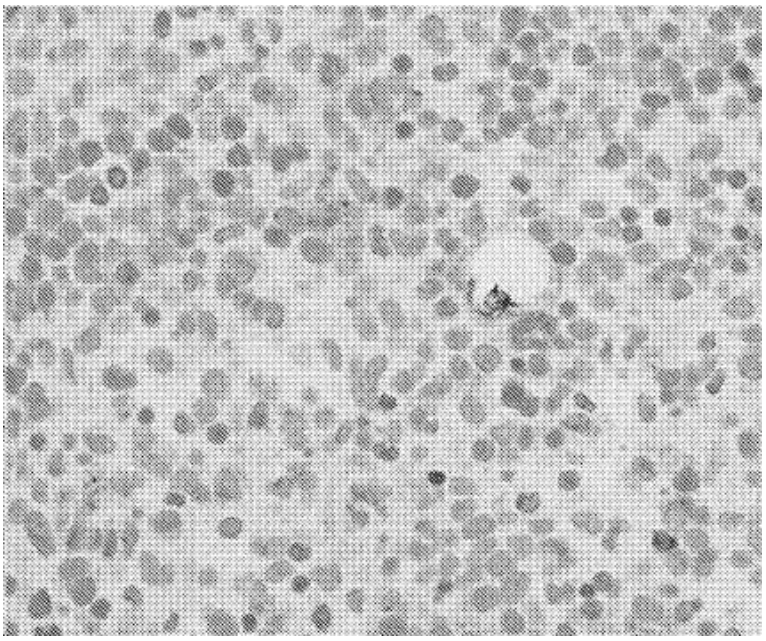
도면6d



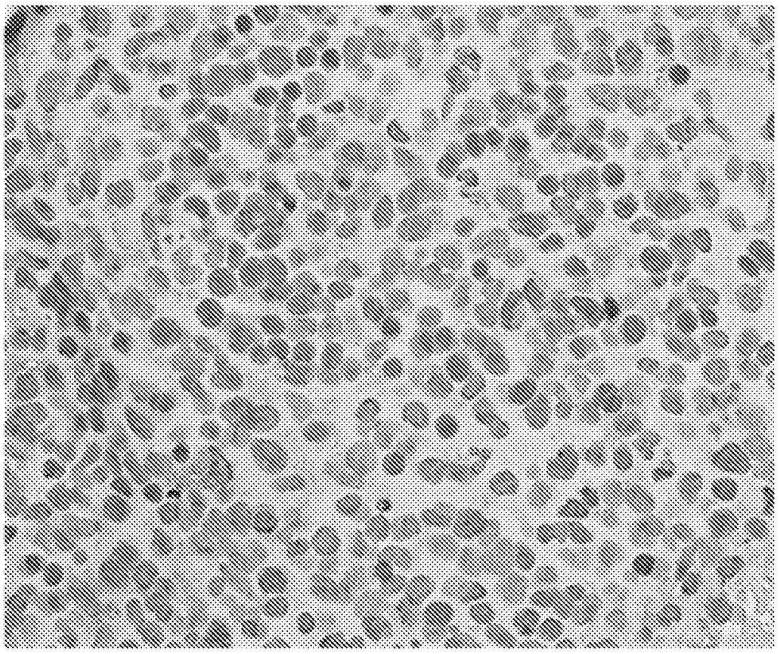
도면7a



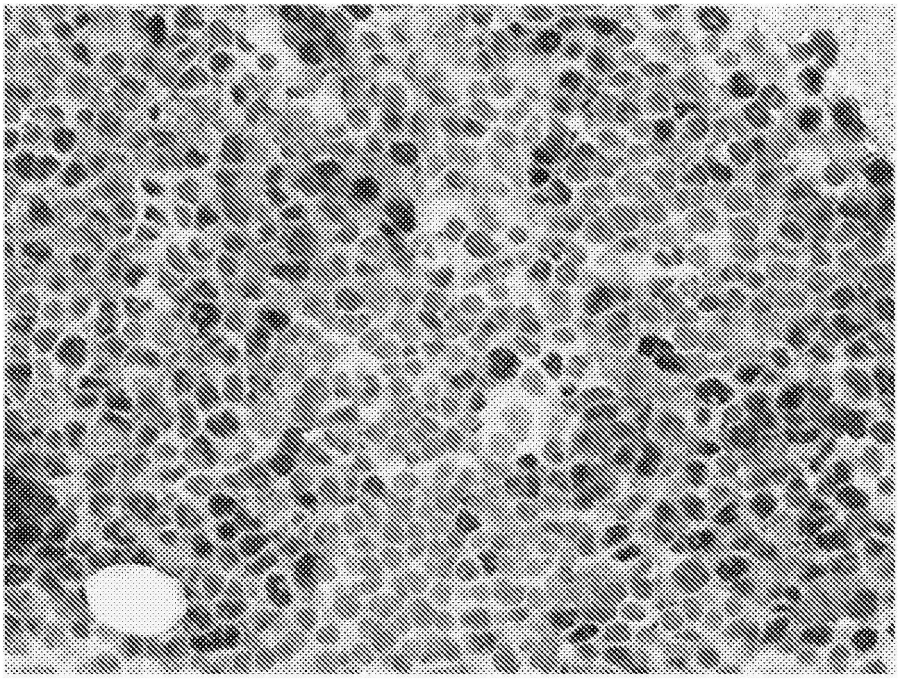
도면7b



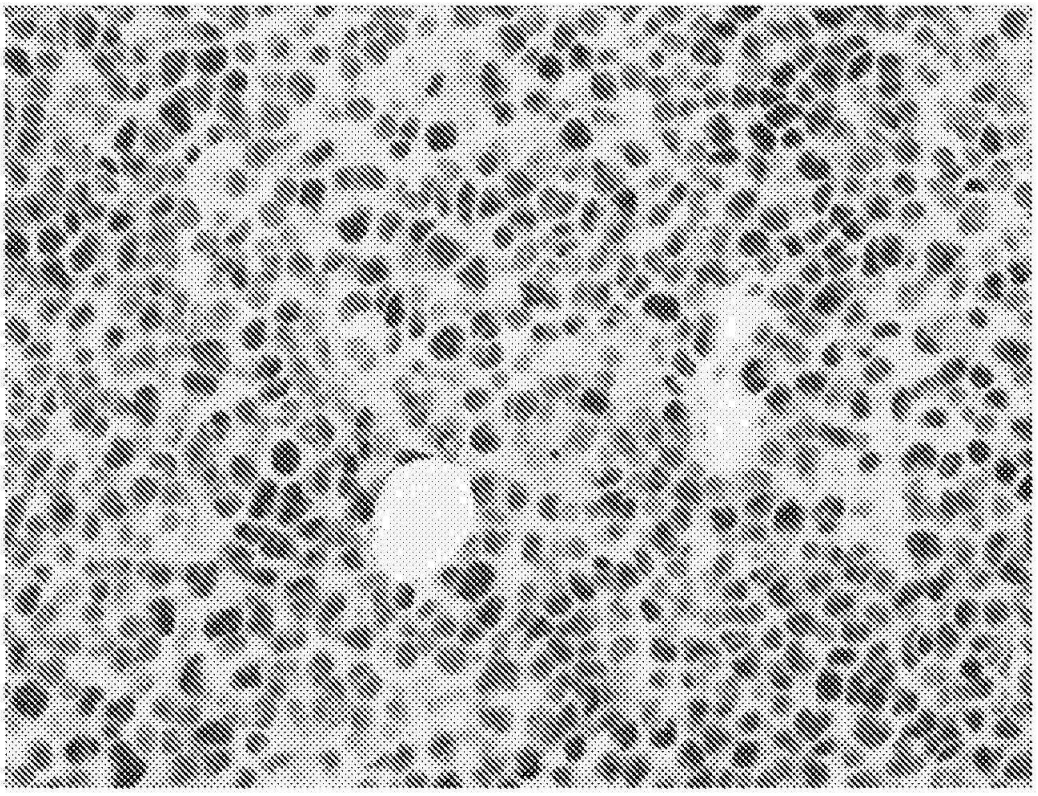
도면7c



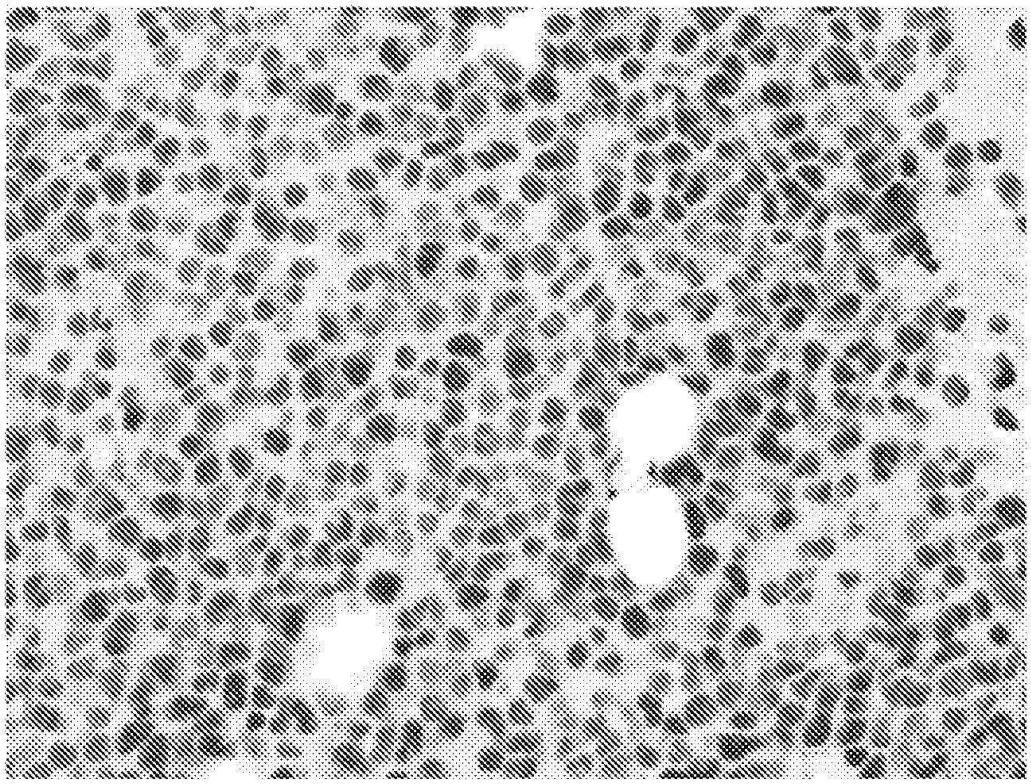
도면8a



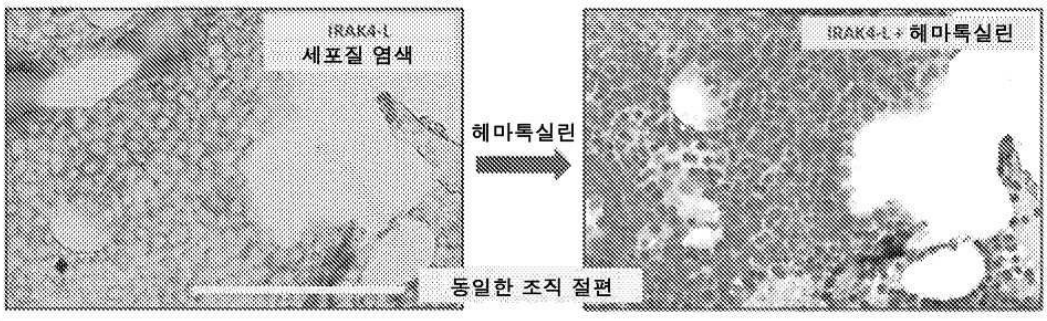
도면8b



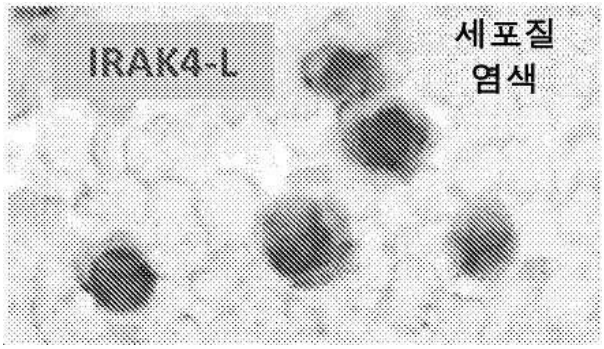
도면8c



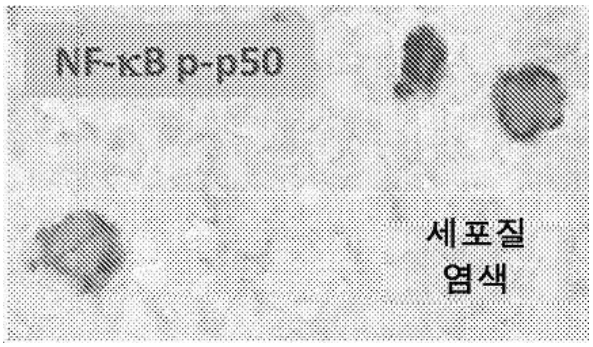
도면9



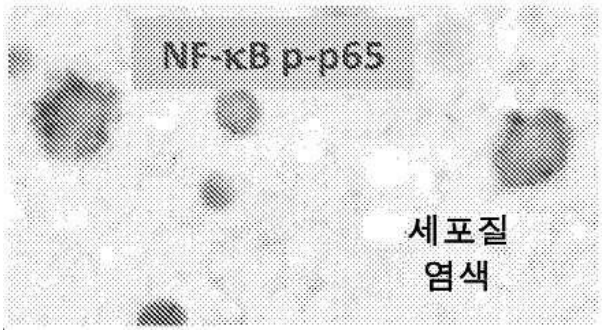
도면10a



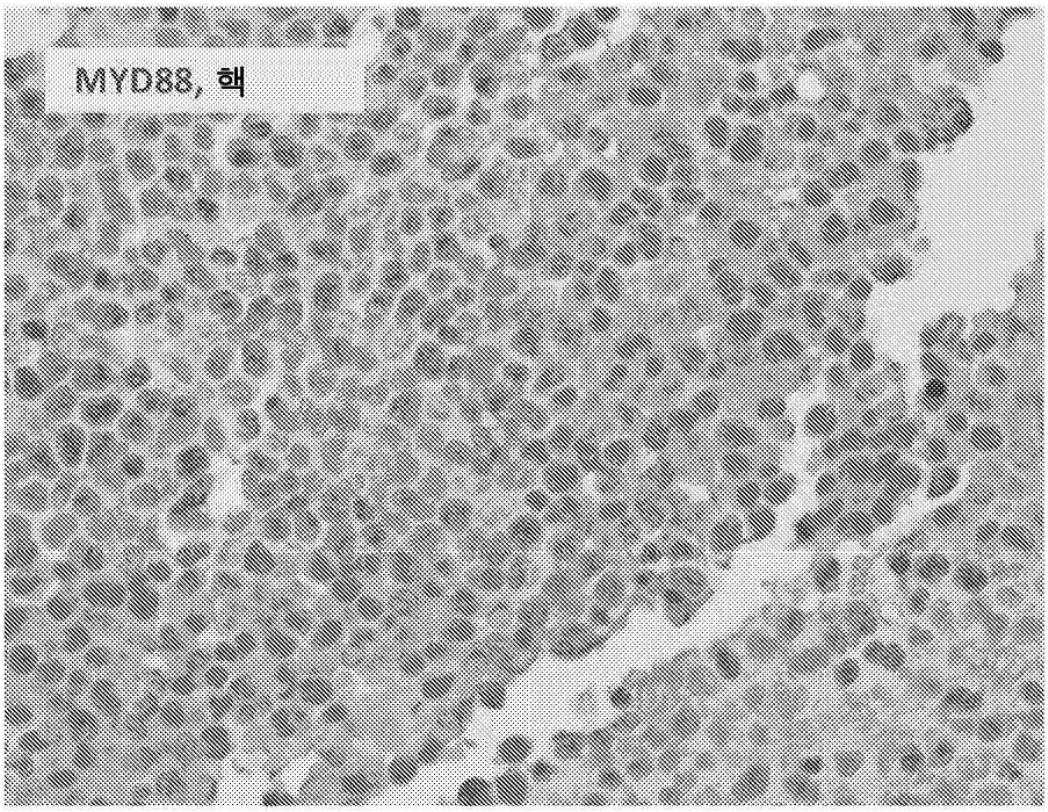
도면10b



도면10c

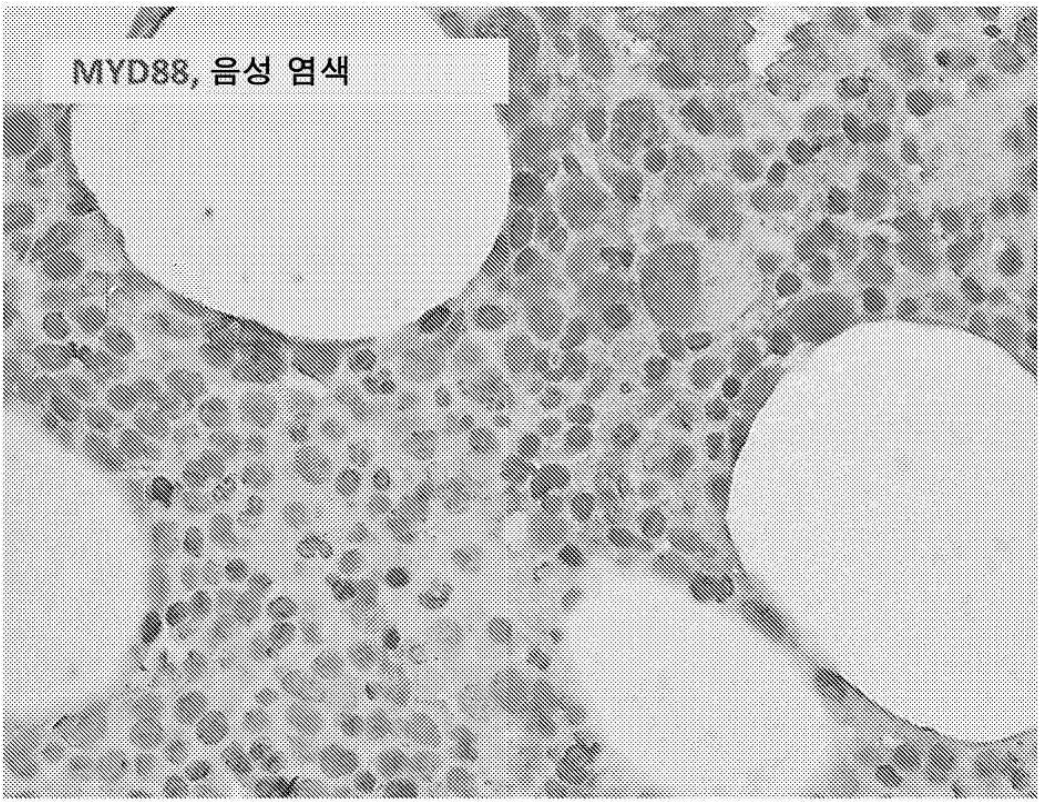


도면11a



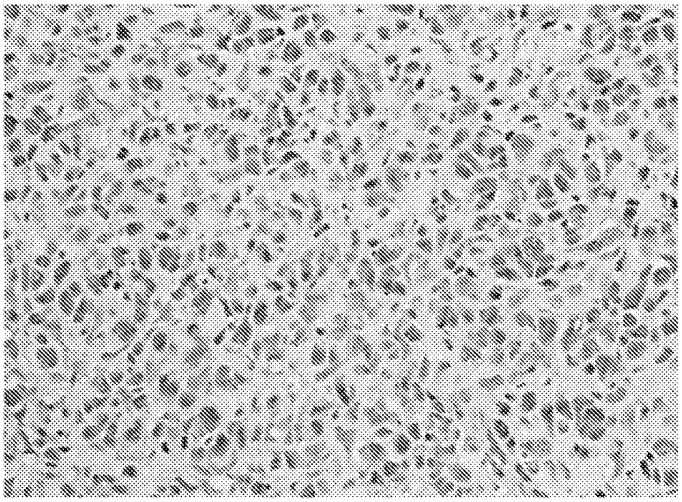
사례 AML3: IRAK4-pos (핵), NF-κB p-p50-pos (핵), NF-κB p-p65-pos (핵)

도면11b

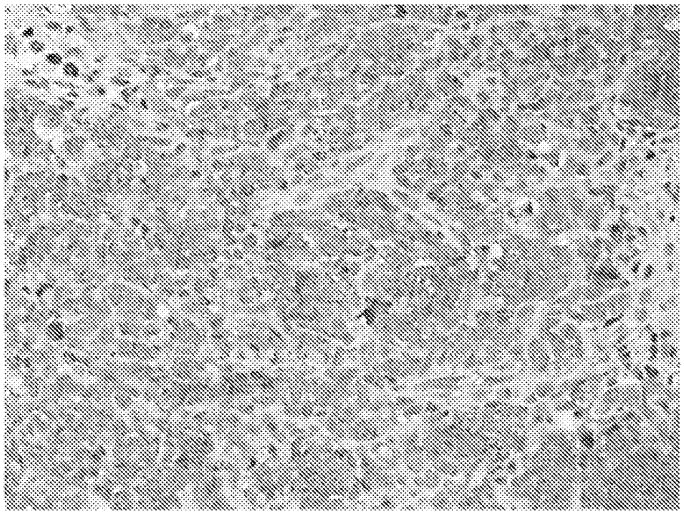


사례 AML5: IRAK4-음성, NF-κB p-p50-음성,
NF-κB p-p65-음성,

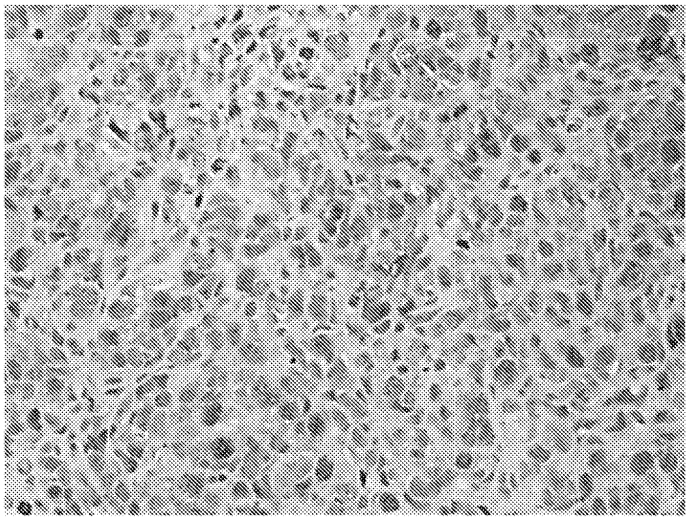
도면12a



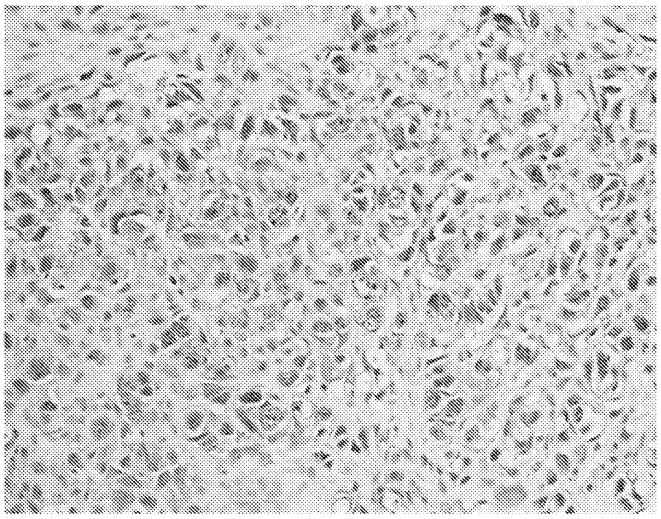
도면12b



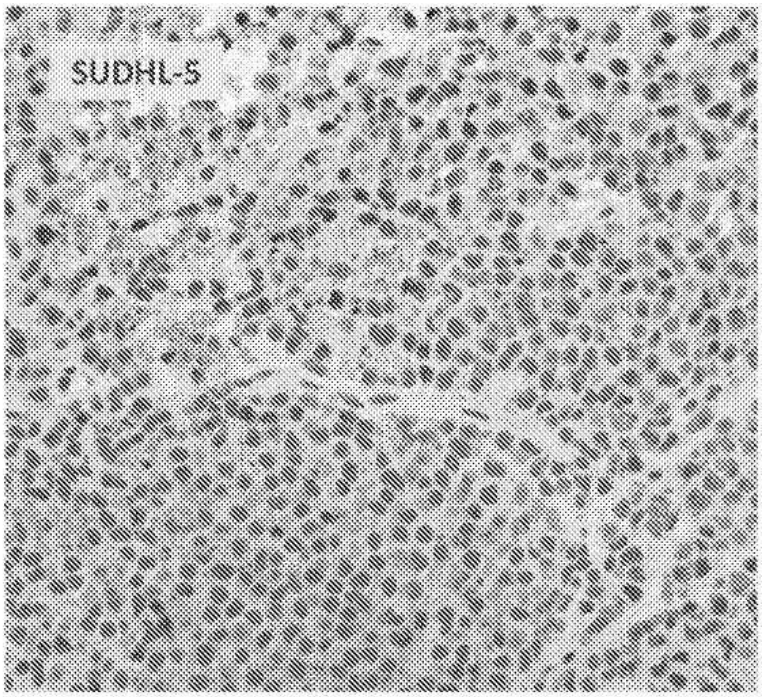
도면12c



도면12d

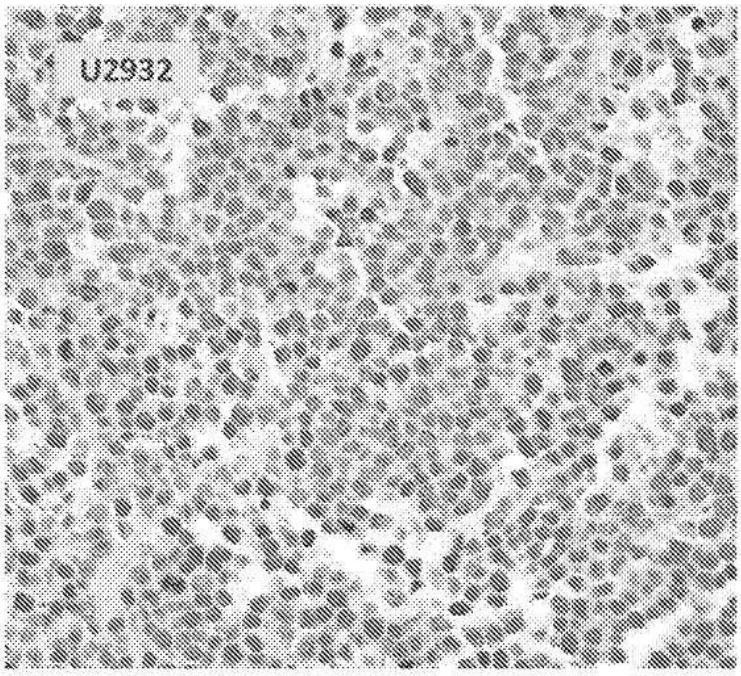


도면13a



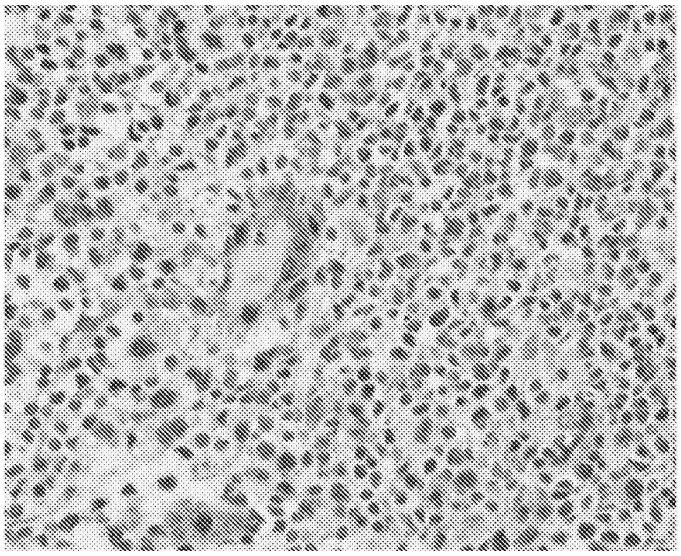
핵 발현

도면13b

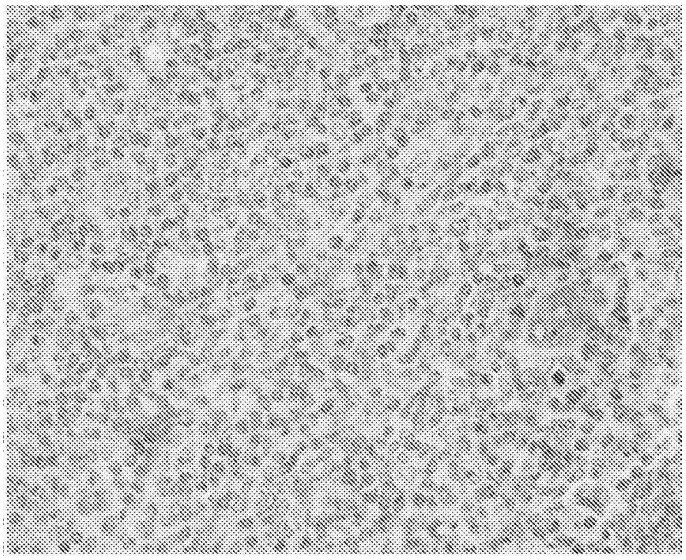


세포질 발현

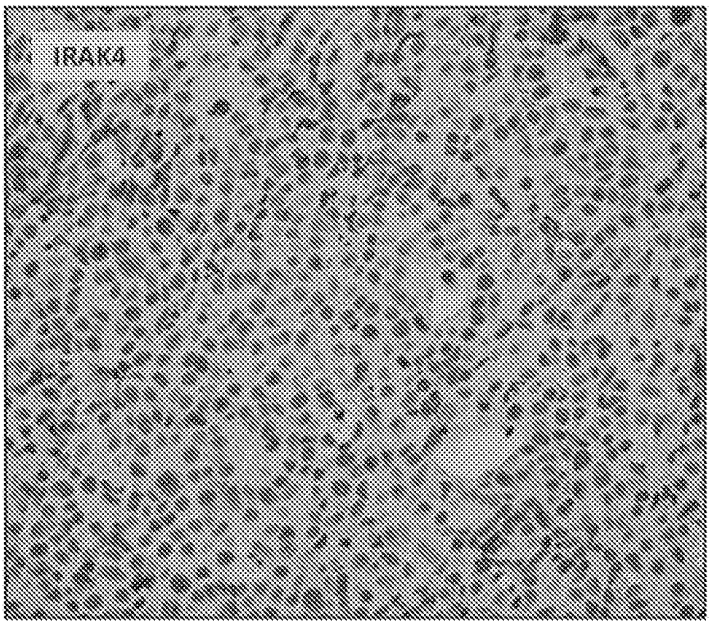
도면14a



도면14b

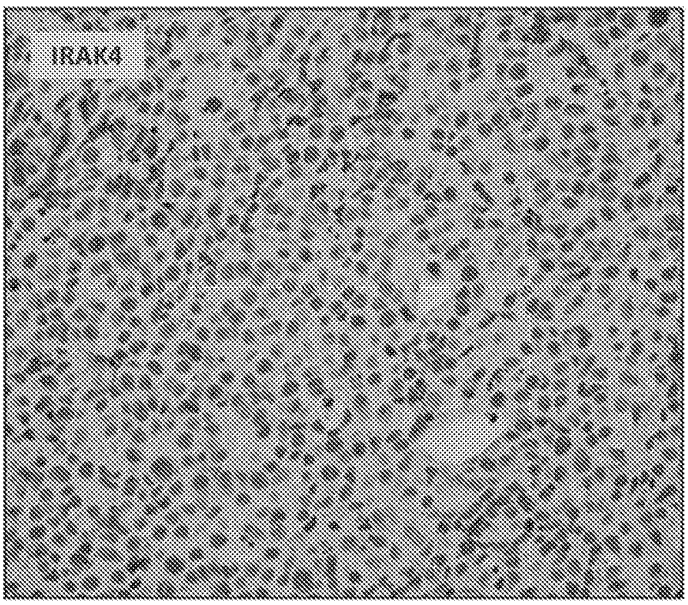


도면15a



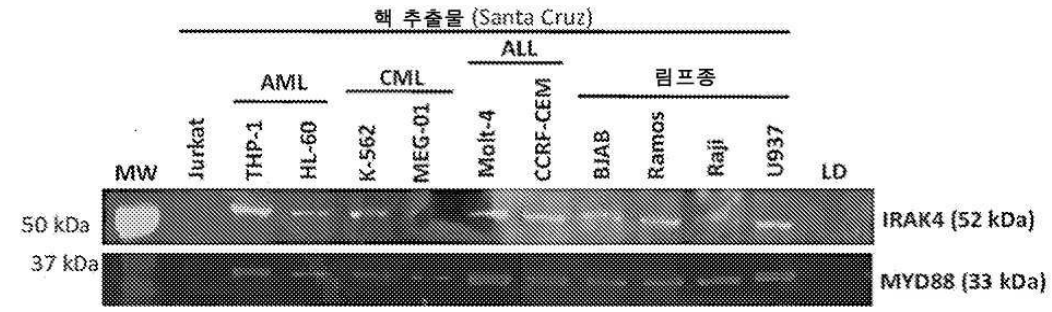
핵 발현

도면15b

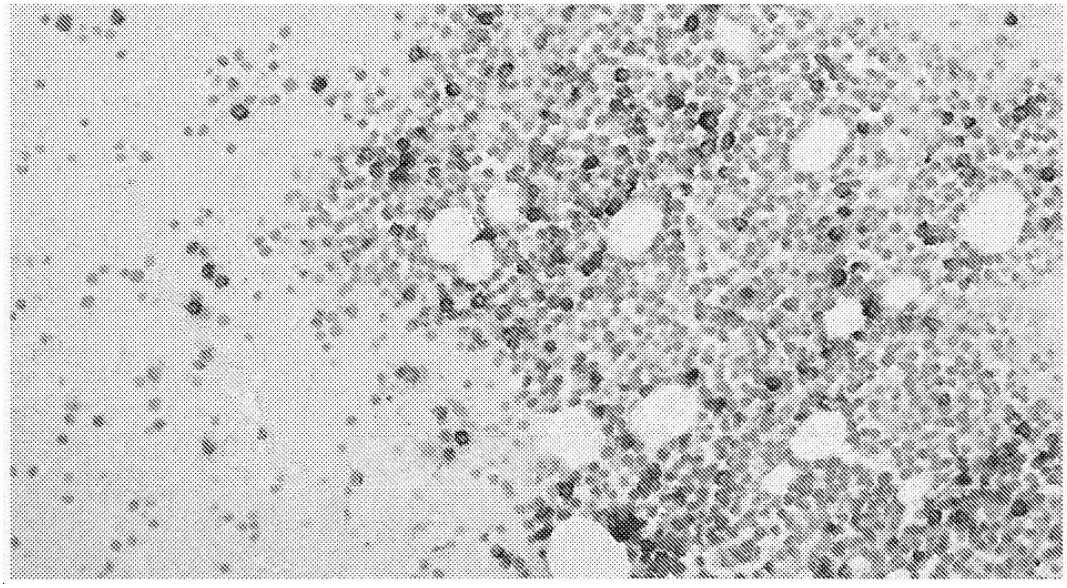


핵 발현

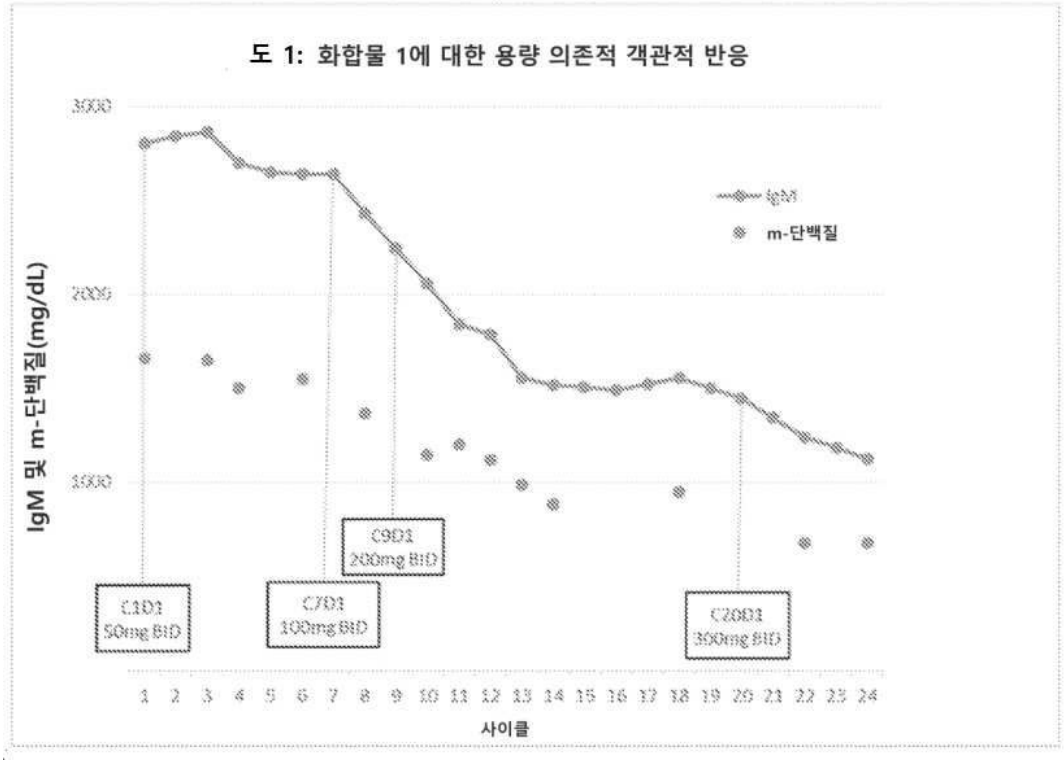
도면16



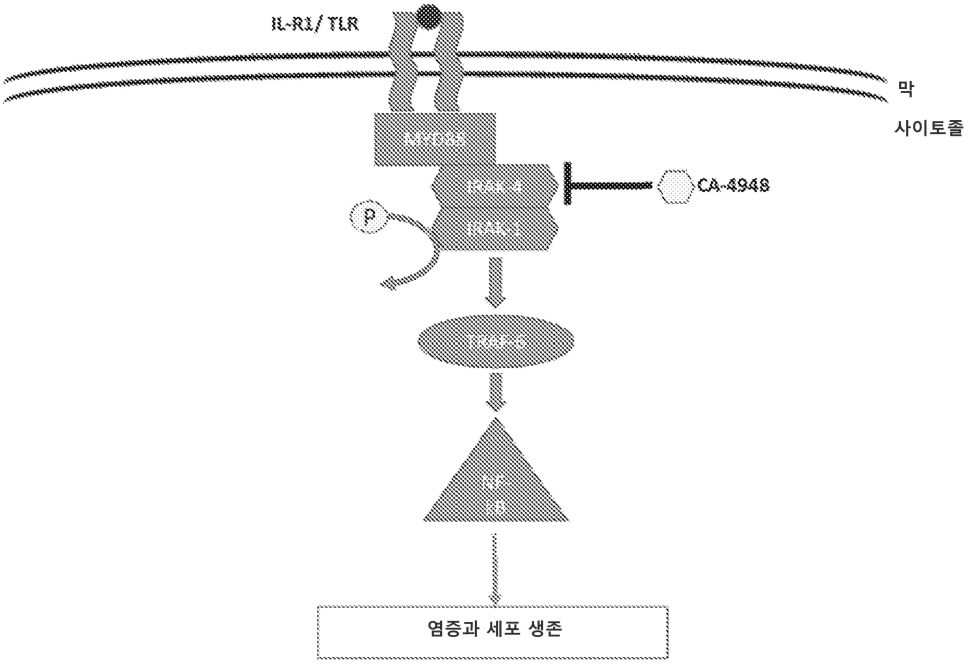
도면17



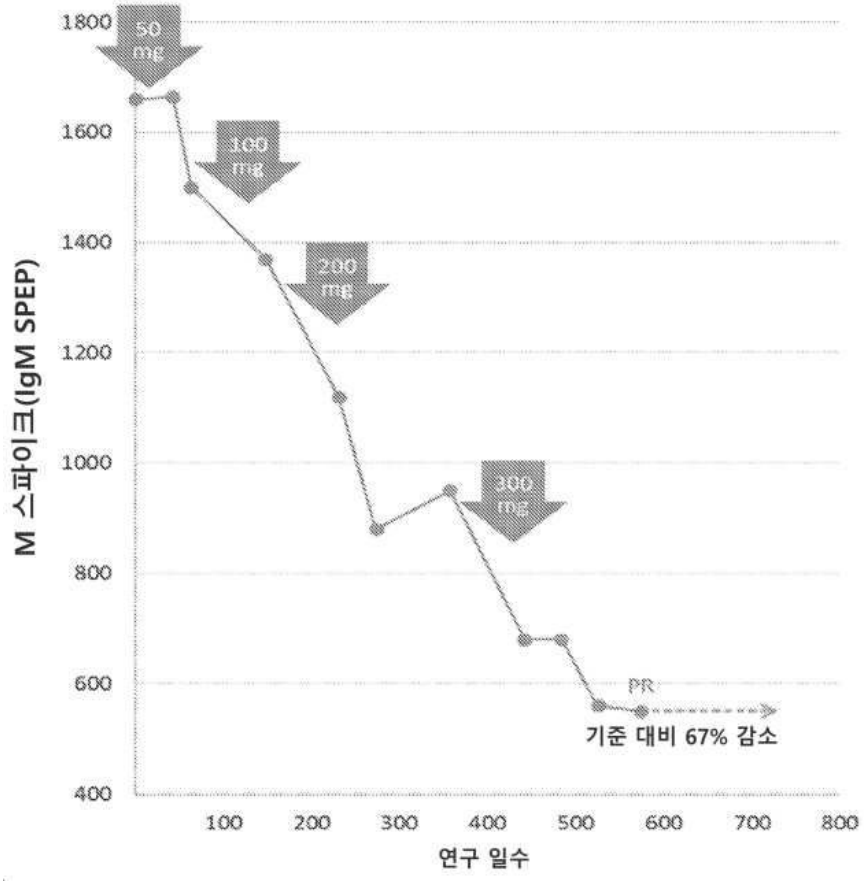
도면18


도 1: 화합물 1에 대한 용량 의존적 객관적 반응
IgM 및 m-단백질(mg/dL)
IgM
m-단백질
C1D1
50mg BID
C7D1
100mg BID
C9D1
200mg BID
C20D1
300mg BID
사이클

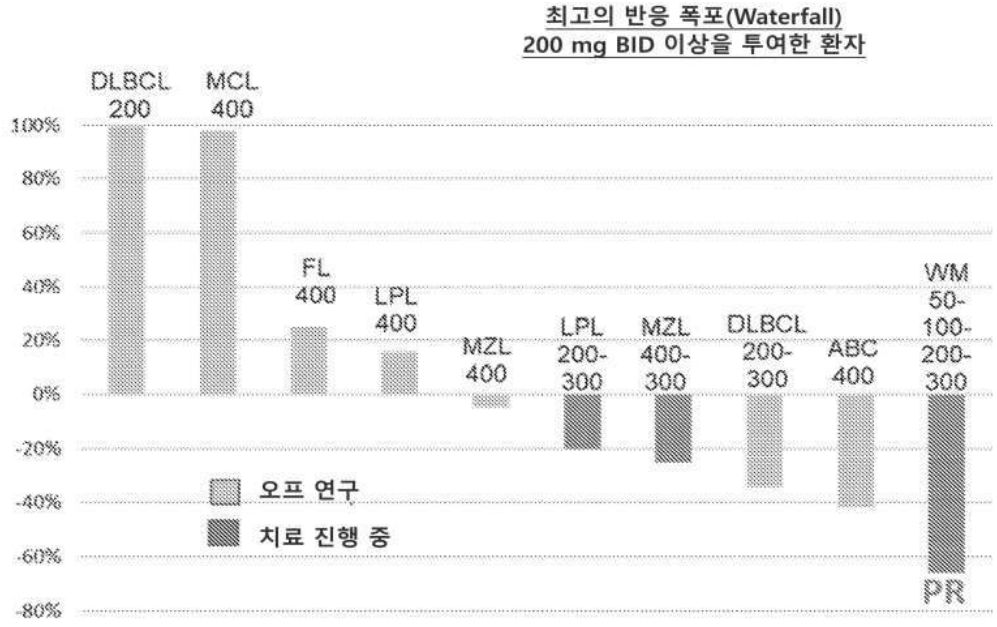
도면19


IL-R1/ TLR
막
사이토졸
CA-4948
P
염증과 세포 생존

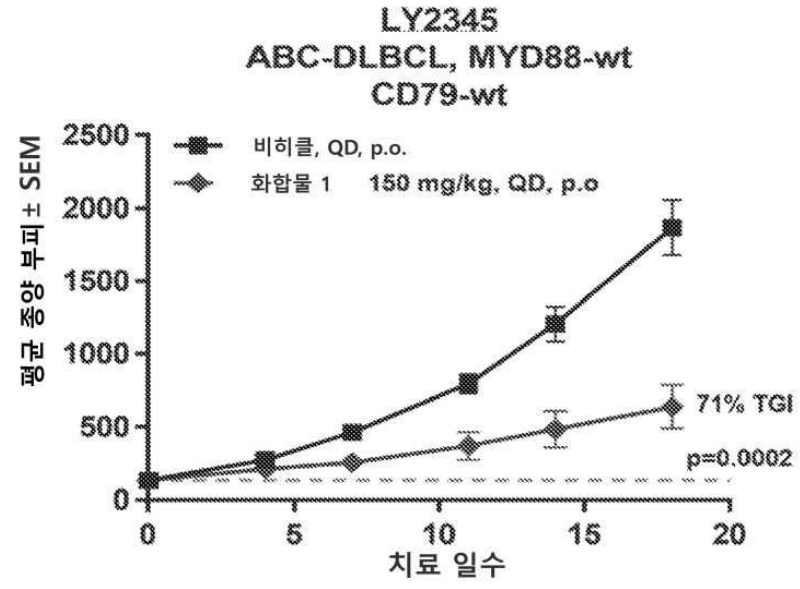
도면20


M 스파이크(IgM SPEP)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
50 mg
100 mg
200 mg
300 mg
PR
기준 대비 67% 감소
100
200
300
400
500
600
700
800
연구 일수

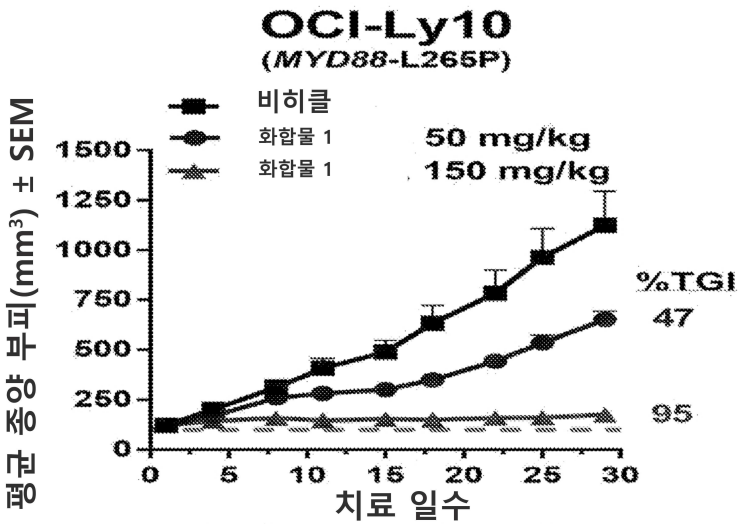
도면21


최고의 반응 폭포(Waterfall)
200 mg BID 이상을 투여한 환자
DLBCL 200
MCL 400
FL 400
LPL 400
MZL 400
LPL 200-300
MZL 400-300
DLBCL 200-300
ABC 400
WM 50-100-200-300
PR
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-20%
-40%
-60%
-80%
오프 연구
치료 진행 중

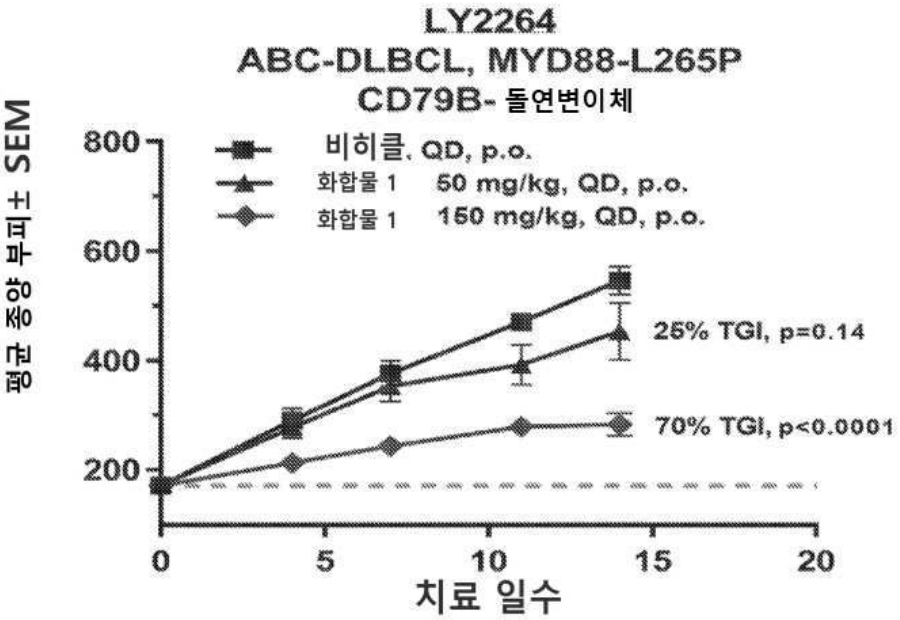
도면22a


LY2345
ABC-DLBCL, MYD88-wt
CD79-wt
비히클, QD, p.o.
화합물 1 150 mg/kg, QD, p.o
71% TGI
p=0.0002
평균 중앙 부피 ± SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
치료 일수

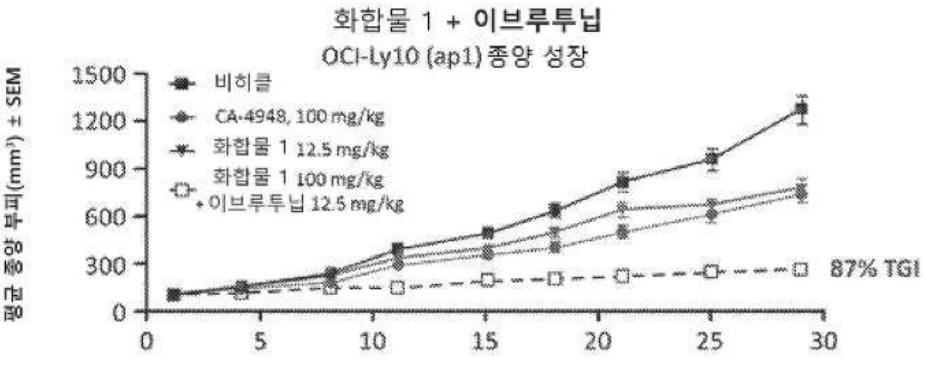
도면22b



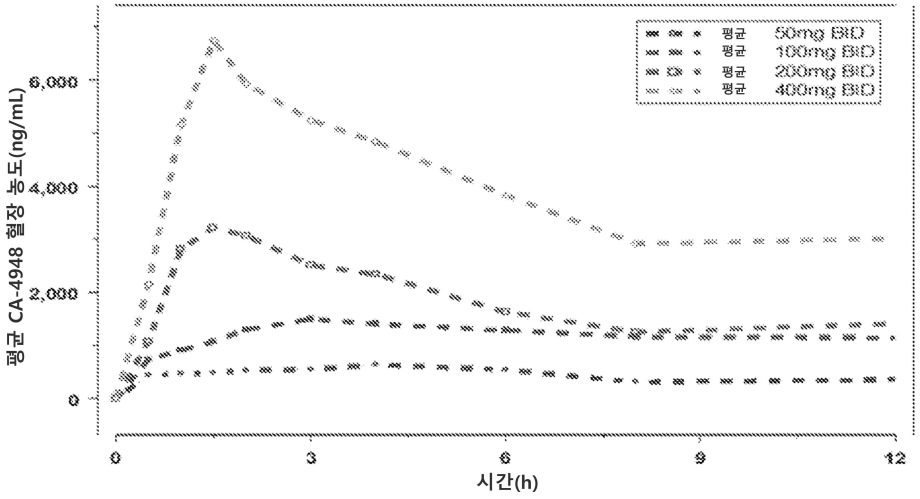
도면22c



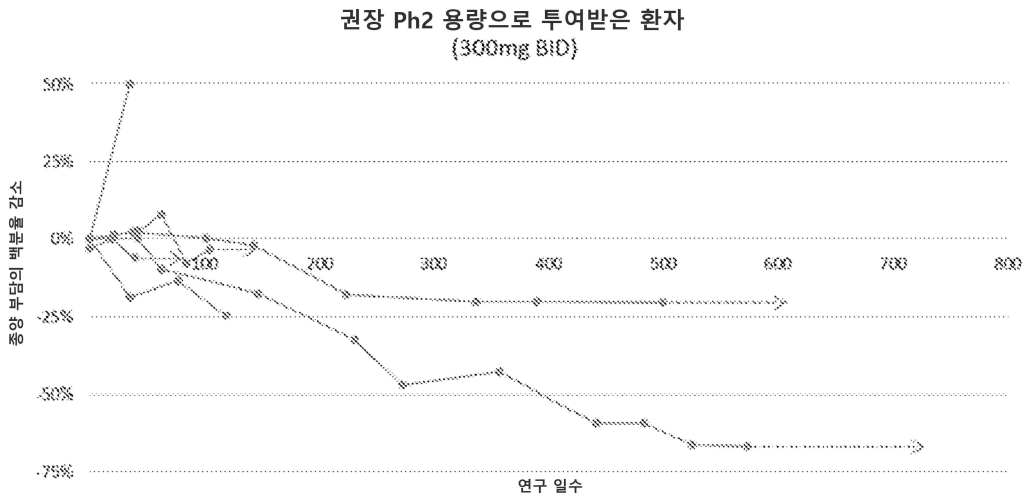
도면23



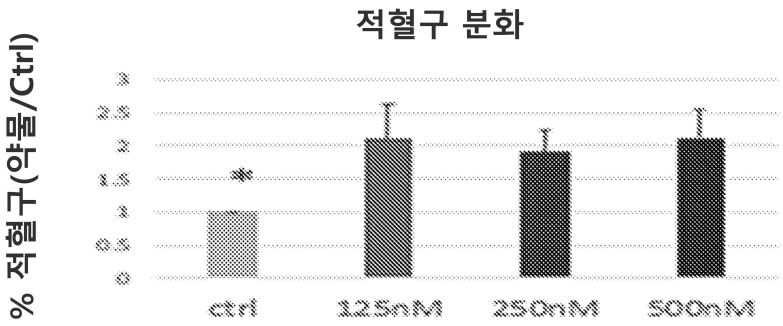
도면24



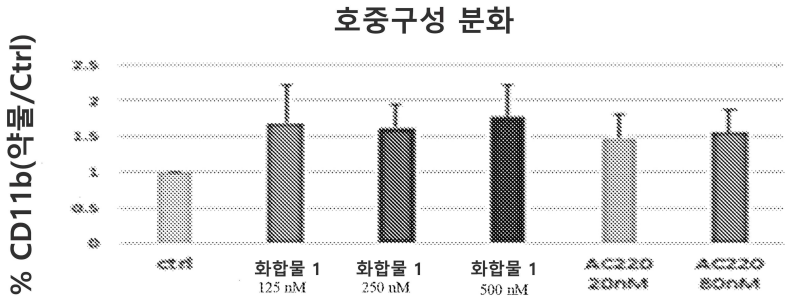
도면25



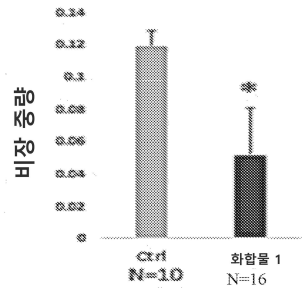
도면26a



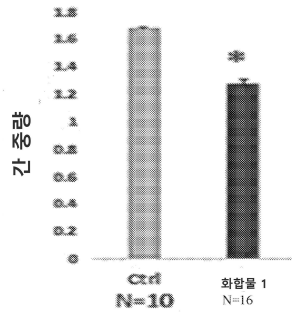
도면26b



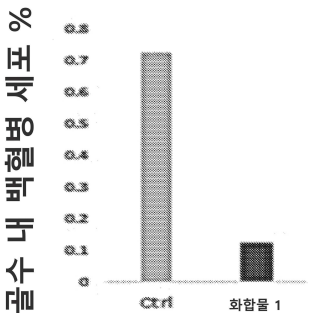
도면27a



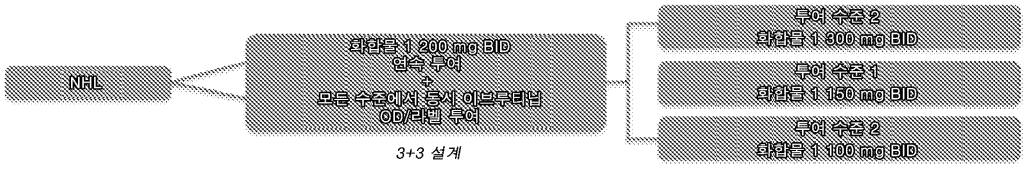
도면27b



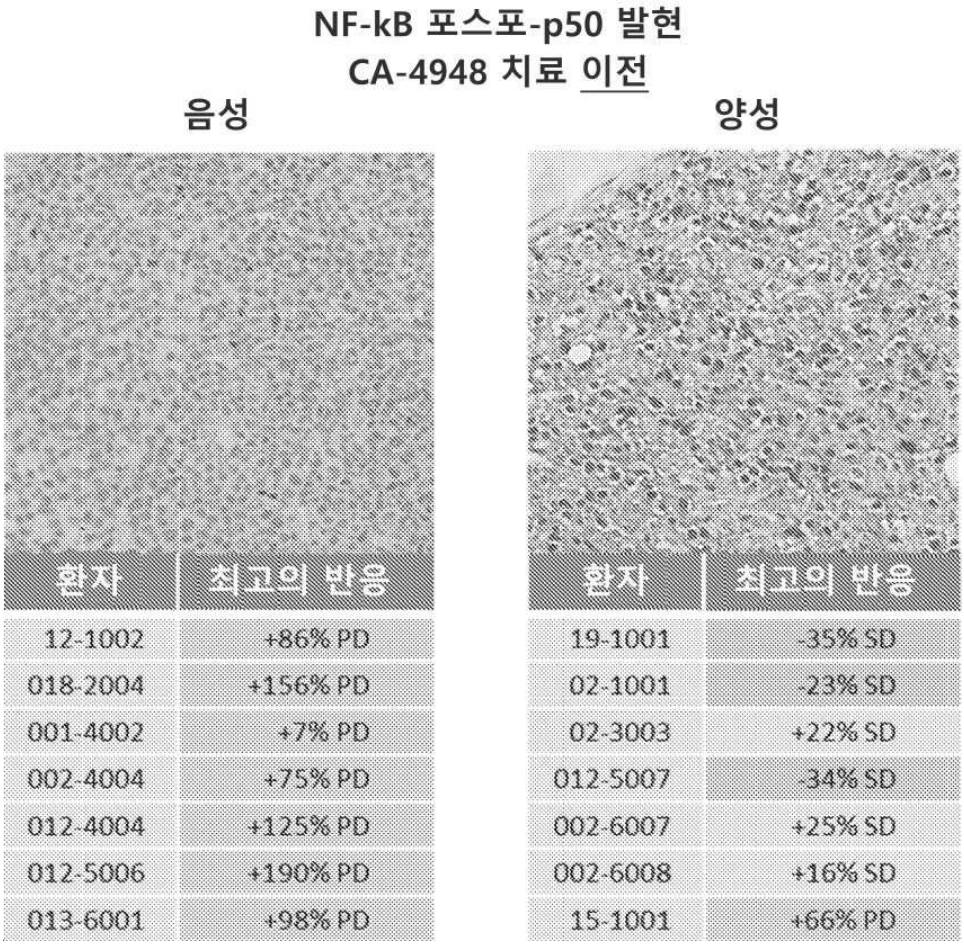
도면27c



도면28



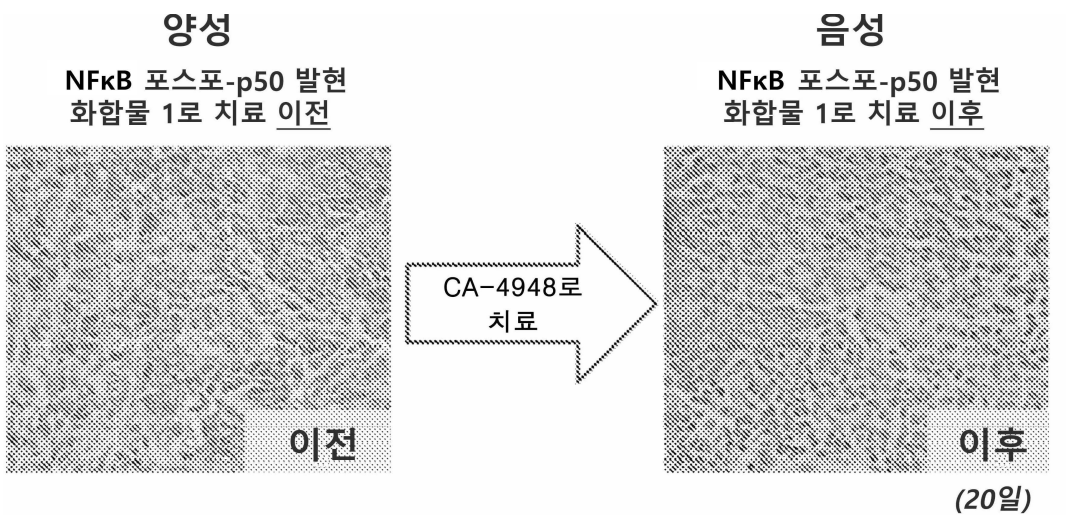
도면29a



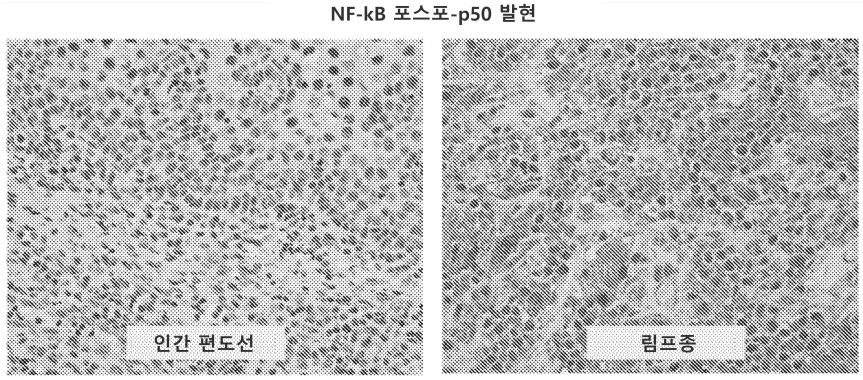
환자	최고의 반응
12-1002	+86% PD
018-2004	+156% PD
001-4002	+7% PD
002-4004	+75% PD
012-4004	+125% PD
012-5006	+190% PD
013-6001	+98% PD

환자	최고의 반응
19-1001	-35% SD
02-1001	-23% SD
02-3003	+22% SD
012-5007	-34% SD
002-6007	+25% SD
002-6008	+16% SD
15-1001	+66% PD

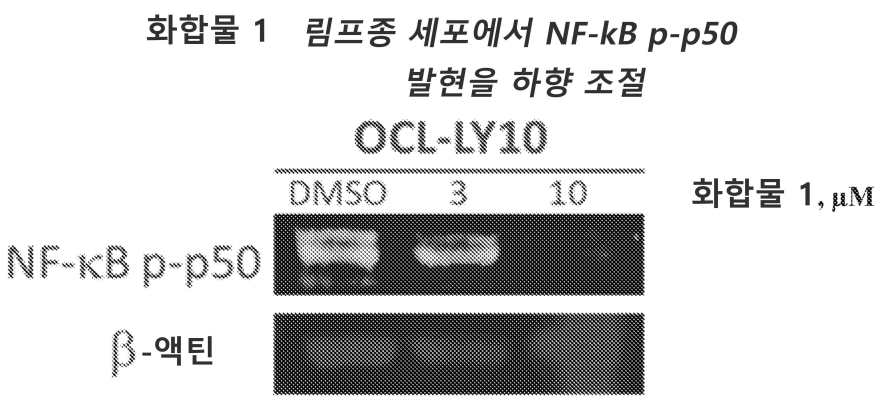
도면29b



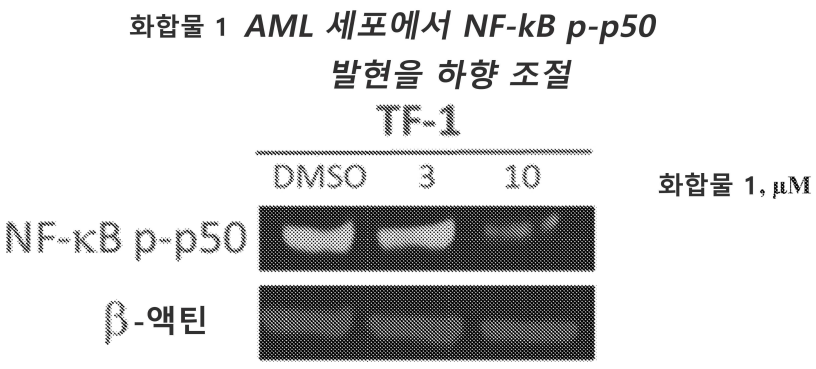
도면29c



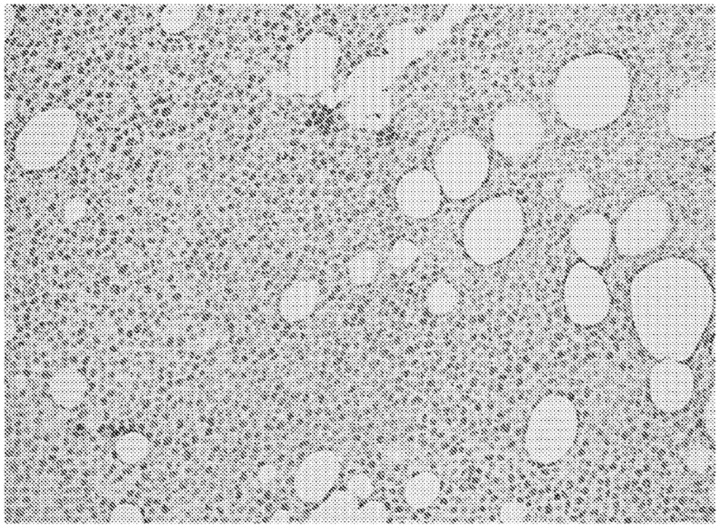
도면30a



도면30b



도면31a



도면31b

