



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119156458 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 17

(21) 申请号 202380038247.X

(22) 申请日 2023.05.11

(30) 优先权数据

63/340,692 2022.05.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/021812 2023.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/220227 EN 2023.11.16

(71) 申请人 柯里斯公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 A·乌戈尔科夫 R·马泰尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 童春媛 杨思捷

(51) Int.Cl.

C12Q 1/6886 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

权利要求书29页 说明书52页 附图33页

(54) 发明名称

用IRAK4修饰化合物治疗疾病和病症

(57) 摘要

本公开涉及用IRAK4修饰化合物治疗疾病和病症的方法,其中所述疾病和病症的特征在于受试者的生物样品中存在相关生物标志物。

1. 一种治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:
从所述受试者获得一个或多个生物样品;
关于所述生物样品的细胞核中第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和
当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法还包括:
关于所述生物样品的细胞核中第二生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自所述IRAK4抑制剂或所述IRAK4降解剂的所述IRAK4修饰化合物;且

其中所述第二生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述方法还包括:
关于所述生物样品的细胞核中第三生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和
仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自所述IRAK4抑制剂或所述IRAK4降解剂的所述IRAK4修饰化合物;

其中所述第三生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法还包括:
关于所述生物样品的细胞核中第四生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和
仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自所述IRAK4抑制剂或所述IRAK4降解剂的所述IRAK4修饰化合物;

其中所述第四生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

5. 一种治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:
从所述受试者获得一个或多个生物样品;
测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平;
将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较;

当与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物的所述样品表达水平升高时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;并且

其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

6. 如权利要求5所述的方法,其中所述方法还包括:

测量所述生物样品中第二生物标志物的样品表达水平；

将所述第二生物标志物的样品表达水平与所述第二生物标志物的参考表达水平进行比较；以及

仅当与所述第一标志物和第二生物标志物的所述参考表达水平相比，所述样品中所述第一标志物和第二生物标志物的所述样品表达水平各自升高时，才向所述受试者施用选自所述IRAK4抑制剂或所述IRAK4降解剂的所述IRAK4修饰化合物；

其中所述第二生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

7. 如权利要求6所述的方法，其中所述方法还包括：

测量所述生物样品中第三生物标志物的样品表达水平；

将所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第三生物标志物的参考表达水平进行比较；以及

仅当所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的所述参考表达水平相比各自升高时，才向所述受试者施用选自所述IRAK4抑制剂或所述IRAK4降解剂的所述IRAK4修饰化合物；

其中所述第三生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

8. 如权利要求7所述的方法，其中所述方法还包括：

测量所述生物样品中第四生物标志物的样品表达水平；

将所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第四生物标志物的参考表达水平进行比较；以及

仅当所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的所述参考表达水平相比各自升高时，才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物；

其中所述第四生物标志物选自IRAK4、NF- κ Bp-p65、NF- κ Bp-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

9. 一种治疗受试者的疾病或病症的方法，所述方法包括：

从所述受试者获得一个或多个生物样品；

测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平；

将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较；

关于所述生物样品的细胞核中所述第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析；和

仅在以下情况下向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物：

在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在；以及

与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比，所述样品中所述第一生物标志物的

所述样品表达水平升高；

其中所述第一生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述方法还包括:

测量所述生物样品中第二生物标志物的样品表达水平;

将所述第二生物标志物的所述样品表达水平与所述第二生物标志物的参考表达水平进行比较;

关于所述生物样品的细胞核中所述第二生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

仅在以下情况下向所述受试者施用选自 IRAK4 抑制剂或 IRAK4 降解剂的 IRAK4 修饰化合物:

在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物和所述第二生物标志物中的每一者的存在;以及

与所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的所述样品表达水平均升高;

其中所述第二生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述方法还包括:

测量所述生物样品中第三生物标志物的样品表达水平;

将所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第三生物标志物的参考表达水平进行比较;

关于所述生物样品的细胞核中所述第三生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

仅在以下情况下向所述受试者施用选自 IRAK4 抑制剂或 IRAK4 降解剂的 IRAK4 修饰化合物:

在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的存在;以及

与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的所述样品表达水平升高;

其中所述第三生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述方法还包括:

测量所述生物样品中第四生物标志物的样品表达水平;

将所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第四生物标志物的参考表达水平进行比较;

关于所述生物样品的细胞核中所述第四生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

仅在以下情况下向所述受试者施用选自 IRAK4 抑制剂或 IRAK4 降解剂的 IRAK4 修饰化合

物:

在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的存在;以及

与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的所述样品表达水平升高;

其中所述第四生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 IRAK4。

14. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 NF- κ B p-p65。

15. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 NF- κ B p-p50。

16. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 p-IRAK1。

17. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 FLT3。

18. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物是 MYD88。

19. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 IRAK4。

20. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 NF- κ B p-p65。

21. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 NF- κ B p-p50。

22. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 p-IRAK1。

23. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 FLT3。

24. 如权利要求2至4、6至8、10至18中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物是 MYD88。

25. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 IRAK4。

26. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 NF- κ B p-p65。

27. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 NF- κ B p-p50。

28. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 p-IRAK1。

29. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 FLT3。

30. 如权利要求3、4、7、8、11至24中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物是 MYD88。

31. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是IRAK4。
32. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是NF- κ B p-p65。
33. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是NF- κ B p-p50。
34. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是p-IRAK1。
35. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是FLT3。
36. 如权利要求4、8、12至30中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物是MYD88。
37. 如权利要求5至36中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述样品表达水平指示所述第一生物标志物的核表达量。
38. 如权利要求5至37中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述参考表达水平指示所述第一生物标志物的核表达量。
39. 如权利要求5至38中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述样品表达水平指示所述第一生物标志物的细胞质表达量。
40. 如权利要求5至39中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述参考表达水平指示所述第一生物标志物的细胞质表达量。
41. 如权利要求5至40中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述样品表达水平指示所述第一生物标志物的膜表达量。
42. 如权利要求5至41中任一项所述的方法,其中所述第一生物标志物的所述参考表达水平指示所述第一生物标志物的膜表达量。
43. 如权利要求6至8和10至42中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述样品表达水平指示所述第二生物标志物的核表达量。
44. 如权利要求6至8和10至43中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述参考表达水平指示所述第二生物标志物的核表达量。
45. 如权利要求6至8和10至44中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述样品表达水平指示所述第二生物标志物的细胞质表达量。
46. 如权利要求6至8和10至45中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述参考表达水平指示所述第二生物标志物的细胞质表达量。
47. 如权利要求6至8和10至46中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述样品表达水平指示所述第二生物标志物的膜表达量。
48. 如权利要求6至8和10至47中任一项所述的方法,其中所述第二生物标志物的所述参考表达水平指示所述第二生物标志物的膜表达量。
49. 如权利要求7、8和11至48中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述样品表达水平指示所述第三生物标志物的核表达量。
50. 如权利要求7、8和11至49中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述参考表达水平指示所述第三生物标志物的核表达量。
51. 如权利要求7、8和11至50中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述样品表达水平指示所述第三生物标志物的细胞质表达量。

52. 如权利要求7、8和11至51中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述参考表达水平指示所述第三生物标志物的细胞质表达量。

53. 如权利要求7、8和11至52中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述样品表达水平指示所述第三生物标志物的膜表达量。

54. 如权利要求7、8和11至53中任一项所述的方法,其中所述第三生物标志物的所述参考表达水平指示所述第三生物标志物的膜表达量。

55. 如权利要求8和12至54中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述样品表达水平指示所述第四生物标志物的核表达量。

56. 如权利要求8和12至55中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述参考表达水平指示所述第四生物标志物的核表达量。

57. 如权利要求8和12至56中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述样品表达水平指示所述第四生物标志物的细胞质表达量。

58. 如权利要求8和12至57中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述参考表达水平指示所述第四生物标志物的细胞质表达量。

59. 如权利要求8和12至58中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述样品表达水平指示所述第四生物标志物的膜表达量。

60. 如权利要求8和12至59中任一项所述的方法,其中所述第四生物标志物的所述参考表达水平指示所述第四生物标志物的膜表达量。

61. 如权利要求5至60中任一项所述的方法,其中IRAK4的所述样品表达水平指示IRAK4的核表达量。

62. 如权利要求5至61中任一项所述的方法,其中IRAK4的所述参考表达水平指示IRAK4的核表达量。

63. 如权利要求5至62中任一项所述的方法,其中IRAK4的所述样品表达水平指示IRAK4的细胞质表达量。

64. 如权利要求5至63中任一项所述的方法,其中IRAK4的所述参考表达水平指示IRAK4的细胞质表达量。

65. 如权利要求5至64中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p65的所述样品表达水平指示NF- κ B p-p65的核表达量。

66. 如权利要求5至65中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p65的所述参考表达水平指示NF- κ B p-p65的核表达量。

67. 如权利要求5至66中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p65的所述样品表达水平指示NF- κ B p-p65的细胞质表达量。

68. 如权利要求5至67中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p65的所述参考表达水平指示NF- κ B p-p65的细胞质表达量。

69. 如权利要求5至68中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p50的所述样品表达水平指示NF- κ B p-p50的核表达量。

70. 如权利要求5至69中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p50的所述参考表达水平指示NF- κ B p-p50的核表达量。

71. 如权利要求5至70中任一项所述的方法,其中NF- κ B p-p50的所述样品表达水平指

示NF- κ B p-p50的细胞质表达量。

72. 如权利要求5至71中任一项所述的方法, 其中NF- κ B p-p50的所述参考表达水平指示NF- κ B p-p50的细胞质表达量。

73. 如权利要求5至72中任一项所述的方法, 其中p-IRAK1的所述样品表达水平指示p-IRAK1的核表达量。

74. 如权利要求5至73中任一项所述的方法, 其中p-IRAK1的所述参考表达水平指示p-IRAK1的核表达量。

75. 如权利要求5至74中任一项所述的方法, 其中p-IRAK1的所述样品表达水平指示p-IRAK1的细胞质表达量。

76. 如权利要求5至75中任一项所述的方法, 其中p-IRAK1的所述参考表达水平指示p-IRAK1的细胞质表达量。

77. 如权利要求5至76中任一项所述的方法, 其中FLT3的所述样品表达水平指示FLT3的细胞质表达量。

78. 如权利要求5至77中任一项所述的方法, 其中FLT3的所述参考表达水平指示FLT3的细胞质表达量。

79. 如权利要求5至78中任一项所述的方法, 其中FLT3的所述样品表达水平指示FLT3的膜表达量。

80. 如权利要求5至79中任一项所述的方法, 其中FLT3的所述参考表达水平指示FLT3的膜表达量。

81. 如权利要求5至80中任一项所述的方法, 其中MYD88的所述样品表达水平指示MYD88的核表达量。

82. 如权利要求5至81中任一项所述的方法, 其中MYD88的所述参考表达水平指示MYD88的核表达量。

83. 如权利要求5至82中任一项所述的方法, 其中MYD88的所述样品表达水平指示MYD88的细胞质表达量。

84. 如权利要求5至83中任一项所述的方法, 其中MYD88的所述参考表达水平指示MYD88的细胞质表达量。

85. 如权利要求5至84中任一项所述的方法, 其中所述参考水平是获自未罹患所述疾病或病症的一个受试者或多个受试者的值。

86. 如权利要求85所述的方法, 其中所述值获自与所述生物样品相同的生物来源(例如, 组织、血液或其它体液)。

87. 如权利要求85或86所述的方法, 其中所述值获自组织或血液。

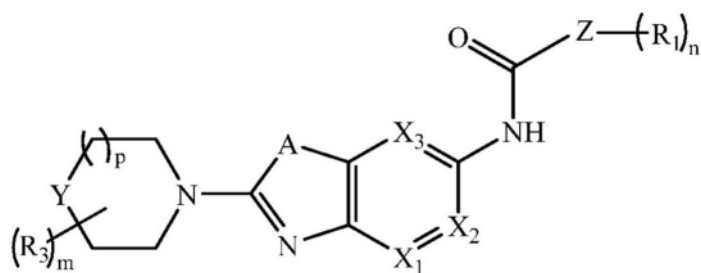
88. 如权利要求85至91中任一项所述的方法, 其中所述值获自血液。

89. 如权利要求1至4、9至12中任一项所述的方法, 其中所述细胞核是癌细胞核。

90. 如权利要求1至89中任一项所述的方法, 其中所述IRAK4修饰化合物是IRAK4抑制剂。

91. 如权利要求1至89中任一项所述的方法, 其中所述IRAK4修饰化合物是IRAK4降解剂。

92. 如权利要求1至91中任一项所述的方法, 其中所述IRAK4抑制剂由式I:



(I)

或其药学上可接受的盐表示；

其中

X_1 和 X_3 独立地是CH或N； X_2 是 CR_2 或N；其中 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者并且不超过一者是N；

A是O或S；

Y是 $-CH_2-$ 或O；

Z是芳基或杂环基；

R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基；其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ ；

R_2 是氢、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$ ；其中取代基是烷基、氨基、卤基或羟基；

R_3 在每次出现时是烷基或羟基；

R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基、酰基或杂环基；

‘m’和‘n’独立地是0、1或2；并且

‘p’是0或1。

93. 如权利要求92所述的方法，其中

A是O或S；

Y是 $-CH_2-$ 或O；

Z是芳基或杂环基；

R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基，其中所述取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$ ；其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基；

R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$ ；

‘m’是0；并且

‘n’是1。

94. 如权利要求92所述的方法，其中

A是O或S；

Y是 $-CH_2-$ 或O；

Z是芳基或杂环基；

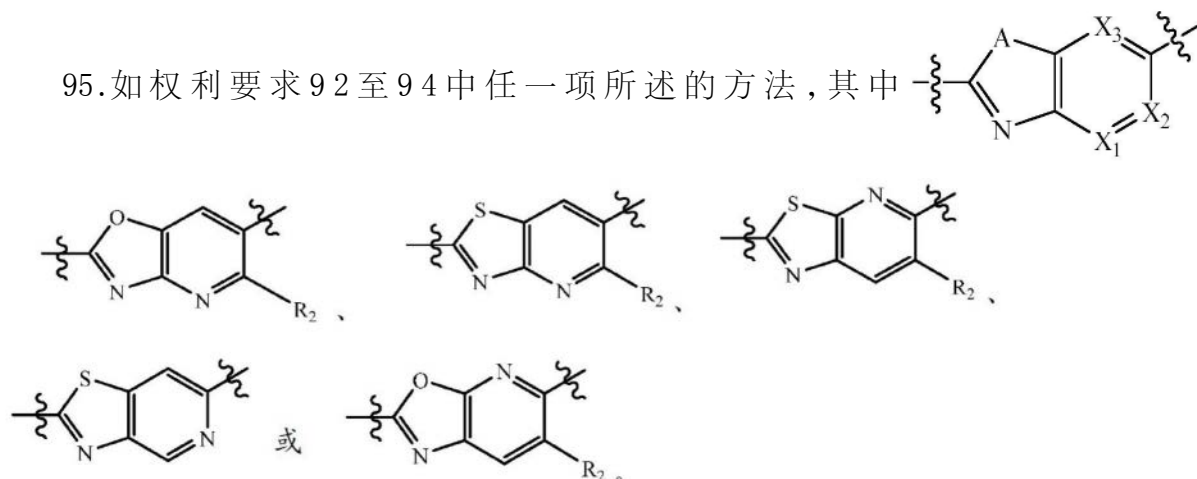
R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基；其中所述取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$ ；其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基；

R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$ ，其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基；

‘m’和‘n’独立地是0、1或2；并且

‘p’ 是0或1。

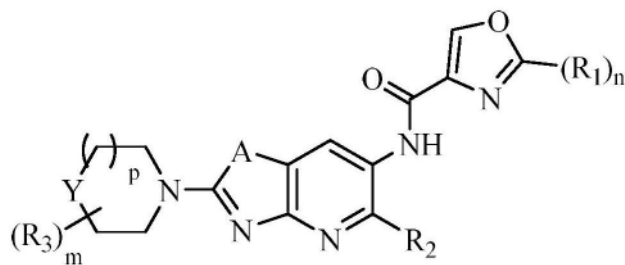
95.如权利要求92至94中任一项所述的方法,其中



96.如权利要求92至95中任一项所述的方法,其中Z是芳基或5元或6元杂环基。

97.如权利要求92至96中任一项所述的方法,其中Z是选自以下的任选被取代的杂环基:苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡啶烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基、二氧化硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基和氮杂双环[3.2.1]辛基;其各自任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ 取代;并且 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或酰基。

98.如权利要求92所述的方法,其中所述IRAK4抑制剂由式(IA):



(IA)

或其药学上可接受的盐表示。

99.如权利要求98所述的方法,其中

A是O或S;

Y是 $-CH_2-$ 或O;

R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基,其中所述取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基;

R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$;

‘m’ 是0;并且

‘n’ 是1。

100.如权利要求98所述的方法,其中

A是O或S;

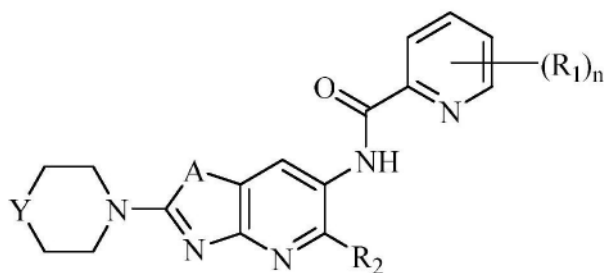
Y是-CH₂-或O;

R₁在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基;其中所述取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或-NR_aR_b;其中R_a和R_b独立地是氢、烷基或杂环基;

R₂是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或-NR_aR_b,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基;并且

‘m’和‘n’独立地是0、1或2。

101. 如权利要求92所述的方法,其中所述IRAK4抑制剂由式(IB):



(IB)

或其药学上可接受的盐表示。

102. 如权利要求101所述的方法,其中

A是O或S;

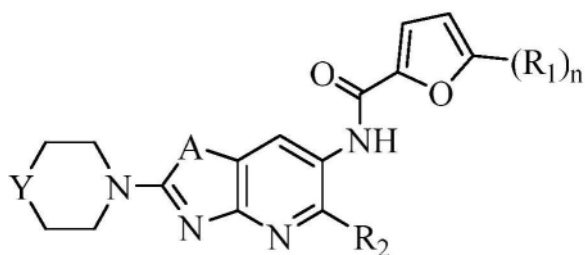
Y是-CH₂-或O;

R₁在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基;其中所述取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或-NR_aR_b;其中R_a和R_b独立地是氢、烷基或杂环基;

R₂是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或-NR_aR_b,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基;并且

‘m’和‘n’独立地是0、1或2。

103. 根据权利要求92所述的方法,其中所述式(I)化合物是式(IC)化合物



(IC)

或其药学上可接受的盐。

104. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中R₁是任选被取代的杂环基;其中所述取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或-NR_aR_b;并且R_a和R_b独立地是氢或酰基。

105. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中R₁是任选被取代的杂环基;其中所

述取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;并且 R_a 和 R_b 独立地是氢或酰基。

106. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中 R_1 是任选被取代的杂环基;并且所述取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基。

107. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中 R_1 是任选被取代的杂环基;并且所述取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基。

108. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中 R_1 是吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或哌啶基。

109. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中 R_1 是任选被取代的吡唑基,其中所述取代基是烷基、羟基或 $-NR_aR_b$ 。

110. 如权利要求92至103中任一项所述的方法,其中 R_1 是卤基。

111. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$ 。

112. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基。

113. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是选自以下的任选被取代的杂环基:哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡唑基、呋喃基或氮杂双环[3.2.1]辛基;其中所述取代基是羟基、卤基、烷基或氨基。

114. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是哌啶基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基。

115. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是氢。

116. 如权利要求92至110中任一项所述的方法,其中 R_2 是环烷基。

117. 如权利要求116所述的方法,其中 R_2 是环丙基。

118. 如权利要求92至117中任一项所述的方法,其中 R_3 是烷基。

119. 如权利要求92至118中任一项所述的方法,其中 m 是0并且 p 是1。

120. 如权利要求92至118中任一项所述的方法,其中 m 是0或2,并且 p 是0或1。

121. 如权利要求1至90中任一项所述的方法,其中所述IRAK4抑制剂选自:

6'-氨基-N-(2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;

6'-氨基-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;

N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-氯-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-3-基氨基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉基噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
3-(4-(氨甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
2-(4-(氨甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(5-(哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(2-(2,6-二甲基吗啉基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺盐酸盐;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;

(S)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
N-(5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环庚烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺

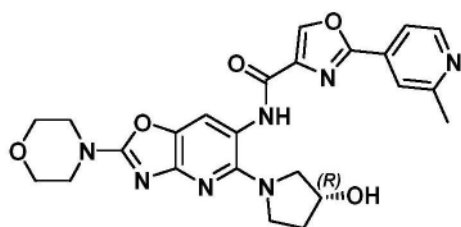
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐
N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟苯基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(呋喃-3-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(1H-吡唑-4-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(6-氟吡啶-3-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

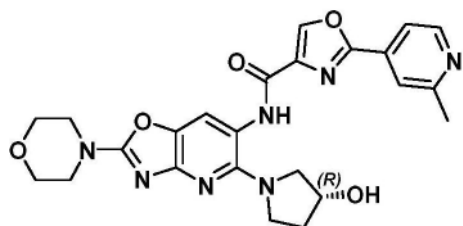
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-3-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐; 以及
N-(5-(2-羟基吡啶-4-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

122. 如权利要求 1 至 91 中任一项所述的方法, 其中所述 IRAK4 抑制剂是



123. 如权利要求 1 至 91 中任一项所述的方法, 其中所述 IRAK4 抑制剂是



的药学上可接受的盐。

124. 如权利要求 122 或 123 所述的方法, 所述方法包括每天两次向所述受试者施用 100-400mg 的所述 IRAK4 抑制剂。

125. 如权利要求 122 或 123 所述的方法, 所述方法包括每天两次向所述受试者施用 200-400mg 的所述 IRAK4 抑制剂。

126. 如权利要求 122 或 123 所述的方法, 所述方法包括每天两次向所述受试者施用 250-350mg 的所述 IRAK4 抑制剂。

127. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg的所述IRAK4抑制剂。

128. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约50mg、约75mg、约100mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg或约400mg的所述IRAK4抑制剂。

129. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的所述IRAK4抑制剂。

130. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约200mg的所述IRAK4抑制剂。

131. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约225mg的所述IRAK4抑制剂。

132. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约250mg的所述IRAK4抑制剂。

133. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约275mg的所述IRAK4抑制剂。

134. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约300mg的所述IRAK4抑制剂。

135. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约325mg的所述IRAK4抑制剂。

136. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约350mg的所述IRAK4抑制剂。

137. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约375mg的所述IRAK4抑制剂。

138. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者施用约400mg的所述IRAK4抑制剂。

139. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg的所述IRAK4抑制剂。

140. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约50mg的所述IRAK4抑制剂。

141. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约75mg的所述IRAK4抑制剂。

142. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约100mg的所述IRAK4抑制剂。

143. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约125mg的所述IRAK4抑制剂。

144. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约150mg的所述IRAK4抑制剂。

145. 如权利要求1至44中任一项所述的方法,其中向所述受试者口服施用所述IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂。

146. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约200mg的所述IRAK4抑制剂。

147. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约225mg的所述IRAK4抑制剂。

148. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约250mg的所述IRAK4抑制剂。

149. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约275mg的所述IRAK4抑制剂。

150. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约300mg的所述IRAK4抑制剂。

151. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约325mg的所述IRAK4抑制剂。

152. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约350mg的所述IRAK4抑制剂。

153. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约375mg的所述IRAK4抑制剂。

154. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天两次向所述受试者口服施用约400mg的所述IRAK4抑制剂。

155. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约50mg的所述IRAK4抑制剂。

156. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约75mg的所述IRAK4抑制剂。

157. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约100mg的所述IRAK4抑制剂。

158. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约125mg的所述IRAK4抑制剂。

159. 如权利要求122或123所述的方法,所述方法包括每天一次向所述受试者施用约150mg的所述IRAK4抑制剂。

160. 如权利要求1至91中任一项所述的方法,其中所述IRAK4修饰化合物是PF-06650833或BAY 1830839。

161. 如权利要求91所述的方法,其中所述IRAK4降解剂是KT-474。

162. 如权利要求1至161中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者联合施用BCL-2抑制剂。

163. 如权利要求162所述的方法,其中所述BCL-2抑制剂是维奈托克。

164. 如权利要求162所述的方法,所述方法包括每天施用400mg维奈托克。

165. 如权利要求163中任一项所述的方法,其中口服施用所述维奈托克。
166. 如权利要求163所述的方法,所述方法包括每天口服施用400mg维奈托克。
167. 如权利要求1至161中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者联合施用BTK抑制剂。
168. 如权利要求167所述的方法,其中所述BTK抑制剂是依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ONO-4059、司培替尼或HM71224。
169. 如权利要求167所述的方法,其中所述BTK抑制剂是阿卡替尼。
170. 如权利要求169所述的方法,所述方法包括每天施用200mg阿卡替尼。
171. 如权利要求169所述的方法,其中口服施用所述阿卡替尼。
172. 如权利要求169所述的方法,所述方法包括每天口服施用200mg阿卡替尼。
173. 如权利要求167所述的方法,其中所述BTK抑制剂是依鲁替尼。
174. 如权利要求173所述的方法,所述方法包括每天施用420mg依鲁替尼。
175. 如权利要求173所述的方法,所述方法包括每天施用560mg依鲁替尼。
176. 如权利要求173所述的方法,其中口服施用所述依鲁替尼。
177. 如权利要求173所述的方法,所述方法包括每天口服施用420mg依鲁替尼。
178. 如权利要求173所述的方法,所述方法包括每天口服施用560mg依鲁替尼。
179. 如权利要求169所述的方法,其中所述BTK抑制剂是泽布替尼。
180. 如权利要求179所述的方法,所述方法包括每天两次施用160mg泽布替尼。
181. 如权利要求179所述的方法,所述方法包括每天一次施用320mg泽布替尼。
182. 如权利要求179所述的方法,其中口服施用所述泽布替尼。
183. 如权利要求179所述的方法,所述方法包括每天两次口服施用160mg泽布替尼。
184. 如权利要求179所述的方法,所述方法包括每天一次口服施用320mg泽布替尼。
185. 如权利要求1至184中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。
186. 如权利要求185所述的方法,其中所述疾病或病症是血液恶性肿瘤。
187. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是非霍奇金淋巴瘤。
188. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是白血病或淋巴瘤。
189. 如权利要求186至188中任一项所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是髓细胞性白血病、骨髓性白血病(例如急性骨髓性白血病)、骨髓增生异常综合征、淋巴母细胞白血病(例如急性淋巴母细胞白血病)、慢性淋巴母细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高风险CLL、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如DLBCL或ABC-DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤、非伯基特高级别B细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、转化的高级别B细胞淋巴瘤(HGBL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)、中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)或MALT淋巴瘤。
190. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是髓细胞性白血病。
191. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是骨髓性白血病(例如,急性骨髓性白血病)。
192. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是急性骨髓性白血病(例如,AML)。
193. 如权利要求192所述的方法,其中所述AML是原发性AML。

194. 如权利要求192所述的方法,其中所述AML是继发性AML。
195. 如权利要求192至194中任一项所述的方法,其中所述AML是治疗相关的AML。
196. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是骨髓增生异常综合征。
197. 如权利要求196所述的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是高级别的。
198. 如权利要求196所述的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是低级别的。
199. 如权利要求196至198中任一项所述的方法,其中所述骨髓增生异常综合征是高风险的。
200. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是淋巴母细胞白血病(例如,急性淋巴母细胞白血病)。
201. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是慢性淋巴母细胞白血病(CLL)。
202. 如权利要求201所述的方法,其中所述CLL是高风险CLL。
203. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。
204. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤。
205. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。
206. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是活化B细胞样(ABC)DLBCL。
207. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是生发中心B细胞样(GCB)DLBCL。
208. 如权利要求205至207中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是结外的。
209. 如权利要求205至208中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是结外腿部淋巴瘤、结外睾丸淋巴瘤或结外非特指(NOS)型淋巴瘤。
210. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是套细胞淋巴瘤。
211. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是华氏巨球蛋白血症。
212. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是多发性骨髓瘤。
213. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是边缘区淋巴瘤。
214. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是伯基特淋巴瘤。
215. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是非伯基特高级别B细胞淋巴瘤。
216. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是结外边缘区B细胞淋巴瘤。
217. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是转化的高级别B细胞淋巴瘤(HGBL)。
218. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)。
219. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是CNS淋巴瘤。
220. 如权利要求219所述的方法,其中所述CNS淋巴瘤是原发性CNS淋巴瘤(PCNSL)。
221. 如权利要求186所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是MALT淋巴瘤。
222. 如权利要求186至221中任一项所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是复发的。
223. 如权利要求186至222中任一项所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤是难治性的。
224. 如权利要求185所述的方法,其中所述癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴茎癌、阴

道癌、卵巢癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、表皮癌、前列腺癌、头颈癌。

225. 如权利要求185所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

226. 如权利要求185所述的方法,其中所述癌症是结肠癌。

227. 如权利要求224至226中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

228. 如权利要求224至227中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发的。

229. 如权利要求224至228中任一项所述的方法,其中所述癌症是难治性的。

230. 如权利要求1至229中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症对用BTK抑制剂治疗具有抗性。

231. 如权利要求230所述的方法,其中所述疾病或病症对用依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ON0-4059、司培替尼或HM7 1224治疗具有抗性。

232. 如权利要求230所述的方法,其中所述疾病或病症对用依鲁替尼治疗具有抗性。

233. 如权利要求230所述的方法,其中所述疾病或病症对用阿卡替尼治疗具有抗性。

234. 如权利要求1至184中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是炎性疾病或病症。

235. 如权利要求234所述的方法,其中所述炎性疾病或病症是自身免疫性疾病或病症。

236. 如权利要求234所述的方法,其中所述炎性疾病或病症是眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、春季结膜炎、过敏性鼻炎、自身免疫性血液病症、溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血、特发性血小板减少症、系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂文-约翰逊综合征、特发性口炎性腹泻、自身免疫性炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、乳糜泻、牙周炎、透明膜病、肾病、肾小球疾病、酒精性肝病、多发性硬化症、内分泌性眼病、格雷夫氏病、结节病、牙槽炎、慢性过敏性肺炎、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎或后葡萄膜炎)、干燥综合征、间质性肺纤维化、银屑病关节炎、全身幼年特发性关节炎、肾炎、血管炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎、特发性肾病综合征、微小病变肾病、慢性肉芽肿病、子宫内膜异位症、钩端螺旋体病、肾盂肾炎、青光眼、视网膜疾病、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心脏肥大、肌肉萎缩、分解代谢紊乱、肥胖、胎儿发育迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心力衰竭、间皮瘤、无汗性荨麻疹发育不良、白塞氏病、色素失调症、佩吉特氏病、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、鼻窦炎、眼部过敏、二氧化硅诱发的疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纤维化、酸诱发的肺损伤、肺动脉高压、多发性神经病、白内障、肌肉发炎与系统性硬化症、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、艾迪生病、扁平苔藓、阑尾炎、特应性皮炎、哮喘、过敏、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、幼年类风湿性关节炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、过敏性紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、荨麻疹、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、血管炎、外阴炎、斑秃症、多形性

红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑、过敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、获得性大疱性表皮松解症、急性或慢性痛风、慢性痛风性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、隐热蛋白相关周期性综合征 (CAPS) 和骨关节炎。

237. 如权利要求234所述的方法, 其中所述炎性疾病或病症是高细胞因子血症。
238. 如权利要求237所述的方法, 其中所述高细胞因子血症是由传染原引起的。
239. 如权利要求238所述的方法, 其中所述传染原是病毒。
240. 如权利要求239所述的方法, 其中所述病毒是冠状病毒 (例如, COVID-19)。
241. 如权利要求238所述的方法, 其中所述传染原是细菌。
242. 如权利要求234所述的方法, 其中所述炎性疾病或病症是移植物抗宿主病 (GVHD)。
243. 如权利要求234所述的方法, 其中所述GVHD是慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)。
244. 如权利要求234所述的方法, 其中所述GVHD是硬皮病样GVHD、类固醇耐药性GVHD、环孢菌素耐药性GVHD、GVHD、口腔GVHD、网状口腔GVHD、糜烂性GVHD或溃疡性口腔GVHD。
245. 如权利要求243或244所述的方法, 其中所述GVHD是硬皮病样GVHD。
246. 如权利要求243或244所述的方法, 其中所述GVHD是口腔GVHD。
247. 如权利要求243或244所述的方法, 其中所述GVHD是网状口腔GVHD。
248. 如权利要求243或244所述的方法, 其中所述GVHD是糜烂性GVHD。
249. 如权利要求243或244所述的方法, 其中所述GVHD是溃疡性口腔GVHD。
250. 如权利要求243至249中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是重叠慢性GVHD。
251. 如权利要求243至249中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是经典慢性GVHD。
252. 如权利要求243至251中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是类固醇耐药性GVHD。
253. 如权利要求243至251中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是环孢菌素耐药性GVHD。
254. 如权利要求243至253中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是难治性的。
255. 如权利要求243至253中任一项所述的方法, 其中所述GVHD是复发的。
256. 如权利要求1至255中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症与慢性贫血相关。
257. 如权利要求1至184中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症是慢性贫血。
258. 如权利要求1至257中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症与输血依赖性相关。
259. 如权利要求1至258中任一项所述的方法, 其中所述受试者是成年人。
260. 如权利要求1至259中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过至少一种抗癌疗法 (例如, 抗癌疗法或抗炎疗法)。
261. 如权利要求260所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过一种抗癌疗法。
262. 如权利要求260所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过两种抗癌疗法。
263. 如权利要求260所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过三种抗癌疗法。
264. 如权利要求260所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过四种抗癌疗法。
265. 如权利要求260所述的方法, 其中所述受试者先前已接受过五种抗癌疗法。
266. 如权利要求260至265中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抗癌疗法选自抗CD20抗体、氮芥、类固醇、嘌呤类似物、DNA拓扑异构酶抑制剂、DNA嵌入剂、微管蛋白抑制剂、

BCL-2抑制剂、蛋白酶体抑制剂、tol1样受体抑制剂、激酶抑制剂、SRC激酶抑制剂、PI3K激酶抑制剂、BTK抑制剂、谷氨酰胺酶抑制剂、类固醇、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和甲基化剂；或其组合。

267. 如权利要求260至266中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法选自依鲁替尼、利妥昔单抗、苯达莫司汀、硼替佐米、地塞米松、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、维奈托克、异环磷酰胺、泼尼松、奥普佐米、伊沙佐米、阿卡替尼、泽布替尼、IM0-08400、艾代拉里斯、厄布利塞、CB-839、氟达拉滨和沙利度胺；或其组合。

268. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述疗法是地塞米松。

269. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是依鲁替尼。

270. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是依鲁替尼和利妥昔单抗。

271. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是苯达莫司汀。

272. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是苯达莫司汀和利妥昔单抗。

273. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是硼替佐米。

274. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是硼替佐米和地塞米松。

275. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是硼替佐米和利妥昔单抗。

276. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是硼替佐米、利妥昔单抗和地塞米松。

277. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是苯丁酸氮芥。

278. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是克拉屈滨。

279. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是克拉屈滨和利妥昔单抗。

280. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松和利妥昔单抗(即，CHOP-R)。

281. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是环磷酰胺、泼尼松和利妥昔单抗(即，CPR)。

282. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是氟达拉滨。

283. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是氟达拉滨和利妥昔单抗。

284. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。

285. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是利妥昔单抗。

286. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是利妥昔单抗、环磷酰胺和地塞米松(即，RCD)。

287. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是沙利度胺。

288. 如权利要求260至267中任一项所述的方法，其中所述抗癌疗法是沙利度胺和利妥

昔单抗。

289. 如权利要求260至267中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法是维奈托克。

290. 如权利要求260至267中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法是环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松(即,R-CyBorD)。

291. 如权利要求260至267中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法是低甲基化剂。

292. 如权利要求1至291中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过至少6个周期的低甲基化剂。

293. 如权利要求1至292中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过依托泊苷化学动员疗法。

294. 如权利要求1至293中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过骨髓移植。

295. 如权利要求1至294中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过造血细胞移植。

296. 如权利要求1至295中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过干细胞移植。

297. 如权利要求1至296中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过自体干细胞移植。

298. 如权利要求1至297中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过同种异体干细胞移植。

299. 如权利要求1至298中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑(即,BEAM调理)。

300. 如权利要求1至299中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已接受过再诱导疗法。

301. 如权利要求1至300中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已实现部分反应。

302. 如权利要求1至301中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已实现良好的部分反应。

303. 如权利要求1至302中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已实现完全反应。

304. 如权利要求1至303中任一项所述的方法,其中所述受试者具有RICTOR中的突变。

305. 如权利要求1至304中任一项所述的方法,其中所述受试者具有RICTOR中的N1065S突变。

306. 如权利要求1至305中任一项所述的方法,其中所述受试者具有MYD88中的突变。

307. 如权利要求1至306中任一项所述的方法,其中所述受试者具有MYD88中的L265P突变。

308. 如权利要求1至307中任一项所述的方法,其中所述受试者具有TET2中的突变。

309. 如权利要求1至308中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有CXCR4中的突变。

310. 如权利要求1至308中任一项所述的方法,其中所述受试者具有CXCR4中的突变。

311. 如权利要求1至310中任一项所述的方法,其中所述受试者表现出早期进展。

312. 如权利要求1至311中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未接受过BTK抑制剂。

313. 如权利要求1至312中任一项所述的方法,其中在所述IRAK4抑制剂的施用之后,所述受试者实现部分反应。

314. 如权利要求1至312中任一项所述的方法,其中在所述IRAK4抑制剂的施用之后,所述受试者实现良好的部分反应。

315. 如权利要求1至312中任一项所述的方法,其中在所述IRAK4抑制剂的施用之后,所述受试者实现完全反应。

316. 如权利要求1至315中任一项所述的方法,其中在所述IRAK4抑制剂的施用之后,所述受试者IL-1诱导的信号传导减少。

317. 如权利要求1至316中任一项所述的方法,其中在所述IRAK4抑制剂的施用之后,所述受试者的细胞因子产生减少。

318. 如权利要求1至317中任一项所述的方法,其中施用所述IRAK4抑制剂直至疾病进展或不可接受的毒性为止。

用 IRAK4 修饰化合物治疗疾病和病症

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年5月11日提交的美国临时申请号63/340,692的优先权权益,所述申请的内容以引用的方式完全并入本文中。

背景技术

[0003] 白介素-1 (IL-1) 受体相关激酶4 (IRAK4) 是在通过Toll/IL-1受体 (TIR) 进行信号转导时起重要作用的丝氨酸/苏氨酸激酶。多种IRAK酶是由白介素-1受体 (IL-1R) 和Toll样受体 (TLR) 介导的信号转导途径中的关键组分 (Janssens, S等人, Mol. Cell. 11, 2003, 293-302)。哺乳动物IRAK家族中有四个成员: IRAK1、IRAK2、IRAK3和IRAK4。这些蛋白质的特征在于介导与MyD88家族衔接蛋白相互作用的典型N端死亡结构域和位于中心的激酶结构域。已示出IRAK蛋白以及MyD88在转导除源自IL-1R受体的信号之外的信号时起作用, 该信号包括由IL-18受体 (Kanakaraj等人, J. Exp. Med. 189 (7): 1999, 1129-38) 和由LPS受体的激活触发的信号 (Yang等人, J. Immunol. 163, 1999, 639-643)。在哺乳动物IRAK家族的四个成员中, IRAK4被认为是“母板IRAK”。在过表达条件下, 所有IRAK均可介导核因子- κ B (NF- κ B) 和应激诱导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) - 信号级联放大的激活。然而, 仅IRAK-1和IRAK4示出具有活性激酶活性。虽然, IRAK-1激酶活性对于其在IL-1诱导的NF- κ B激活中的功能而言可能是不必要的 (Kanakaraj等人, J. Exp. Med. 187 (12), 1998, 2073-2079) 和 (Xiaoxia Li等人, Mol. Cell. Biol. 19 (7), 1999, 4643-4652), 但IRAK4的信号转导需要其激酶活性 (Li S等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99 (8), 2002, 5567-5572) 和 (Lye, E等人, J. Biol. Chem. 279 (39); 2004, 40653-8)。鉴于IRAK4在Toll样/IL-1R信号传导和免疫保护中的核心作用, IRAK4抑制剂已被认为是炎症疾病、败血症和自身免疫性疾病中有价值的治疗剂 (Wietek C等人, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215)。

[0004] 缺乏IRAK4的小鼠是存活的并且示出完全消除了响应IL-1、IL-18或LPS的炎症细胞因子产生 (Suzuki等人, Nature, 416 (6882), 2002, 750-756)。类似地, 缺乏IRAK4的人类患者严重免疫受损并且对这些细胞因子没有反应 (Medvedev等人, J. Exp. Med., 198 (4), 2003, 521-531和Picard等人, Science 299 (5615), 2003, 2076-2079)。含有无活性IRAK4的基因敲入小鼠完全抵抗脂多糖和CpG诱导的休克 (Kim TW等人, J. Exp. Med. 204: 2007, 1025-36) 和 (Kawagoe T等人, J. Exp. Med. 204 (5): 2007, 1013-1024) 并示出IRAK4激酶活性对于细胞因子产生、MAPK的激活和响应TLR配体的NF- κ B调节基因的诱导是必需的 (Koziczak-Holbro M等人, J. Biol. Chem.; 282 (18): 2007; 13552-13560)。小鼠中IRAK4激酶 (IRAK4 KI) 的失活导致对EAE的抗性, 这是由于浸润到CNS中的炎症细胞减少和抗原特异性CD4+T细胞介导的IL-17产生减少 (Kirk A等人, The Journal of Immunology, 183 (1), 2009, 568-577)。

[0005] 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是成人中最常见的血液恶性肿瘤, 估计2020年美国有大约78,000例新病例和20,000例死亡病例。驱动NHL的分子病理学是多种多样的, 但共同的主题是NF- κ B信号传导途径的过度活性。已经鉴定了驱动该途径的特异性分子变化是NHL的子集。例如, 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (下文也称为“DLBCL”) 是可在淋巴结中或淋巴系统外、在胃

肠道、睾丸、甲状腺、皮肤、乳腺、骨或脑中发生的侵袭性淋巴瘤。DLBCL是B细胞的癌症,B细胞是一种负责产生抗体的白细胞。它是成人中最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,每年每100,000人中发生7-8例。这种癌症主要发生在老年个体中,诊断的中位数年龄为大约70岁,但在少数情况下也可发生在儿童和年轻人中。DLBCL是侵袭性肿瘤,并且该疾病的第一病症通常是观察到快速生长的肿块。五年存活率仅为58%。DLBCL具有根据其细胞来源命名的亚型,并且包括生发中心B细胞样(GCB)和活化B细胞样(ABC)。其区别在于具有较差的预后,并且在一些情况下,需要特殊的治疗方法。

[0006] NHL的另一个示例是华氏巨球蛋白血症(WM)。WM是非霍奇金淋巴瘤,其影响两种类型的B细胞,淋巴浆细胞样细胞和浆细胞。WM的特征在于具有高水平的循环抗体,免疫球蛋白M(IgM),其由参与疾病的细胞产生和分泌。WM是一种罕见病,在美国每年仅有约1,500例。对于WM没有单一公认的治疗,并且由于对疾病的分子基础知识存在缺口,临床结果有显著的变化。客观反应率高(>80%),但完全反应率低(0%-15%)。

[0007] 其它类型的非霍奇金淋巴瘤包括套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴母细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、CNS淋巴瘤和睾丸淋巴瘤。非霍奇金淋巴瘤可由多种因素引起,诸如传染原(爱泼斯坦-巴尔二氏(Epstein-Barr)病毒、丙型肝炎病毒和人类T细胞白血病病毒)、放射和化疗治疗以及自身免疫性疾病。作为一个群体,非霍奇金淋巴瘤在其一生中影响2.1%的美国人口。诊断后存活超过五年的人的百分比为71%。

[0008] 鉴于上述情况,存在对用于治疗癌症和与IRAK4相关的其它疾病的附加疗法的明确且未满足的需要。

发明内容

[0009] 在某些方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0010] 从受试者获得一个或多个生物样品;

[0011] 关于所述生物样品的细胞核中第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

[0012] 当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0013] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0014] 在一些方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0015] 从所述受试者获得一个或多个生物样品;

[0016] 测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平;

[0017] 将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0018] 当与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物的所述样品表达水平升高时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;并且

[0019] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3

和MYD88。

[0020] 在其它方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0021] 从所述受试者获得一个或多个生物样品;

[0022] 测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平;

[0023] 将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0024] 关于所述生物样品的细胞核中所述第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0025] 仅在以下情况下向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物:

[0026] 在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在;以及

[0027] 与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物的所述样品表达水平升高;

[0028] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

附图说明

[0029] 图1是癌细胞示意图,显示了典型NF- κ B信号传导途径以及与膜、细胞质和细胞核中IRAK4表达量相关的相关过程和抗体复合物。

[0030] 图2A是包括从AML患者获得的ICH染色的三阳性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中IRAK4的表达量。母细胞:34%。

[0031] 图2B是包括从AML患者获得的ICH染色的三阳性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p65 S536的表达量。母细胞:34%。

[0032] 图2C是包括从AML患者获得的ICH染色的三阳性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p50 S337的表达量。母细胞:34%。

[0033] 图3A是包括从AML患者获得的ICH染色的三阴性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中IRAK4的表达量。母细胞:47%。

[0034] 图3B是包括从AML患者获得的ICH染色的三阴性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p65 S536的表达量。母细胞:47%。

[0035] 图3C是包括从AML患者获得的ICH染色的三阴性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p50 S337的表达量。母细胞:47%。

[0036] 图4A是包括ICH染色的良性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中IRAK4的表达量。母细胞:3%。

[0037] 图4B是包括ICH染色的良性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p65 S536的表达量。母细胞:3%。

[0038] 图4C是包括ICH染色的良性骨髓抽吸凝块样品的训练样品的代表性图像,显示了样品中NF- κ B p-p50 S337的表达量。母细胞:3%。

[0039] 图5A是AML训练样品ABS04b的代表性图像,显示p-IRAK1 T387的核表达量。

[0040] 图5B是AML训练样品ABS2的代表性图像,显示p-IRAK1 T387表达的负染色。

[0041] 图6A-6D是从继发性AML病例获得的FFPE骨髓抽吸凝块(训练样品01b)的连续切片的代表性IHC图像,显示IRAK4(A)、p-IRAK1 T387(B)、NF- κ B p-p50 S337(C)和NF- κ B p-p65 S536(D)的四重阳性核染色。

[0042] 图7A-7C是从进行性AML病例中获得的FFPE骨髓抽吸凝块的连续切片的代表性IHC图像,显示IRAK4(A)、NF- κ B p-p50 S337(B)、NF- κ B p-p65 S536(C)的三重阴性染色试验。

[0043] 图8A-8C是从AML病例中获得的FFPE骨髓抽吸凝块的连续切片的代表性IHC图像,显示IRAK4(A)、NF- κ B p-p50 S337(B)、NF- κ B p-p65 S536(C)的三重阳性染色试验。

[0044] 图9示出苏木精复染之前和之后三重阳性、IRAK4-细胞质染色的组织切片的代表性图像。AML病例样品的切片,FFPE骨髓抽吸凝块。

[0045] 图10A-10C是示出三重阳性细胞质染色测试中IRAK4(A)、NF- κ B p-p50 S337(B)、NF- κ B p-p65 S536(C)的细胞质染色代表性图像。

[0046] 图11A和11B是MYD88表达的三重阳性(A)或阴性(B)核染色测试的代表性图像。

[0047] 图12A-12D是示出对OCI-LY3异种移植肿瘤(MYD88-mut)组织切片的染色实验结果的代表性图像。图像显示各个样品中细胞的细胞核中IRAK4的表达(A)、细胞质中MYD-88的表达(B)、细胞核中NF- κ B p-p65的表达(C)以及细胞核中NF- κ B p-p50的表达(D)。

[0048] 图13A和13B是IHC染色的代表性图像,示出从淋巴瘤异种移植肿瘤收集的组织切片中的IRAK4表达。示出核表达(A)和细胞质表达(B)。

[0049] 图14A和14B是淋巴瘤训练样品中IRAK4 IHC染色的代表性图像,示出IRAK4的样品阳性核表达(A)和IRAK4的阴性表达(B)。

[0050] 图15A和15B是淋巴瘤组织切片中IHC染色的代表性图像,示出IRAK4的核表达(A)和NF- κ B p-p50的核表达(B)。

[0051] 图16是显示白血病和淋巴瘤细胞系的核提取物中IRAK4和MYD88表达的蛋白质免疫印迹测试结果的图像。蛋白质免疫印迹测试的结果支持IHC染色实验中的观察结果。

[0052] 图17是AML骨髓训练样品(母细胞:84%)中FLT3染色的代表性图像。

[0053] 图18示出对接受特定剂量的化合物1的人类患者的剂量依赖性客观反应。

[0054] 图19是具有衔接蛋白MYD88的IRAK1/4复合物的示意图。在底物与IL-R1或TLR结合后,MYD88激活募集IRAK4/1复合物,从而允许IRAK-1磷酸化。然后磷酸化IRAK-1与TRAF-6结合,激活NF- κ B信号传导,从而引起炎症和肿瘤促进。MYD88-L265P突变导致该途径的持续上调。化合物1抑制IRAK4。

[0055] 图20示出对接受特定剂量的化合物1的人类患者的剂量依赖性客观反应。

[0056] 图21示出接受化合物1的某些人类患者的反应。

[0057] 图22A-C示出化合物1对非霍奇金淋巴瘤的某些体内模型的功效。在每种情况下,化合物1的施用减少肿瘤生长。

[0058] 图23示出化合物1与依鲁替尼组合的功效。与单独的化合物1或依鲁替尼相比,化合物1和依鲁替尼的组合展示出肿瘤生长的协同减少。

[0059] 图24示出示例性剂量的化合物1在人体中的口服药理学曲线。口服给药后,化合物1被快速吸收,其中在给药后0.5小时-8小时处观察到最大血浆浓度。化合物1表现出暴露时的剂量成比例增加并且具有大约6小时的半衰期。在每日多次单剂量给药后,观察到最少至

没有积累。在多次进行每日两次剂量给药后,在稳态下观察到中度积累。概括地说,化合物1的口服药代动力学是期望的。

[0060] 图25示出接受300mg一日两次的受试者的肿瘤负荷的百分比减少。化合物1在RP2D时具有可接受的安全性和耐受性特征,包括3名已经参与研究1年-2年的患者。

[0061] 图26A示出了示例性浓度的化合物1对原代MDS/AML造血干细胞和祖细胞(HSCP)的红细胞分化的影响。

[0062] 图26B示出了示例性浓度的化合物1对从原代MDS/AML造血干细胞和祖细胞(HSCP)的嗜中性粒细胞分化的影响。

[0063] 图27A示出在以12.5mg/kg治疗6周后,化合物1对白血病静电复印件中脾脏重量的影响。

[0064] 图27B示出在以12.5mg/kg治疗6周后,化合物1对白血病静电复印件中肝脏重量的影响。

[0065] 图27C示出在以12.5mg/kg治疗6周后,化合物1对白血病静电复印件中骨髓中的白血病细胞%的影响。化合物1降低了THP-1静电复印件中的疾病负荷。

[0066] 图28说明实施例4中描述的研究的设计。

[0067] 图29A示出化合物1对NF- κ B磷酸化-p50表达的影响。治疗前活组织检查中的NF- κ B磷酸化p50蛋白表达与淋巴瘤缩小或疾病稳定相关。SD是指疾病稳定,并且PD是指疾病进展。

[0068] 图29B示出化合物1对NF- κ B磷酸化-p50表达的影响。NF- κ B磷酸化-p50表达的抑制表明化合物1正在抑制IRAK4并下调NF- κ B。在用化合物1治疗期间,NF- κ B磷酸化-p50表达受到抑制(阳性变为阴性)。

[0069] 图29C示出人扁桃体细胞和淋巴瘤细胞中NF- κ B磷酸化-p50的表达。淋巴瘤细胞中NF- κ B磷酸化-p50的表达增加。

[0070] 图30A是用DMSO或化合物1处理的OCL-LY10细胞的蛋白质印迹。用化合物1处理下调了NF- κ B磷酸化-p50的表达。

[0071] 图30B是用DMSO或化合物1处理的AML细胞的蛋白质印迹。用化合物1处理下调了NF- κ B磷酸化-p50的表达。

[0072] 图31A和31B是从AML患者获得的FFPE BM样品的代表性图片,显示了样品中NF- κ B p-p50的表达。

具体实施方式

[0073] 急性髓系白血病(AML)是成人中第二常见的白血病形式,仍然是一种高度致命的疾病。白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK4)已被证明是人类AML的潜在治疗靶点。IRAK4介导的NF- κ B信号传导途径激活可能在NF- κ B调节的癌细胞存活和化学耐药性中发挥关键作用。正在进行的1期研究结果证明IRAK4抑制剂伊马色替(emavusertib)(化合物1)对复发/难治性AML和高危MDS患者具有临床活性。为了支持伊马色替伴随诊断的开发,我们开发了一种免疫组织化学(IHC)检测方法,并探索了从AML患者中获得的骨髓(BM)样品中潜在生物标志物的表达。本公开涉及分析人类AML中IRAK4、NF- κ B p-p50和NF- κ B p-p65的表达的方法(包括IHC染色),以及进一步评估这些分子作为AML患者的伊马色替疗法的潜在生物标志

物。

[0074] 在本公开的一些实施方案中,我们使用IHC染色和免疫印迹来确定人类白血病细胞系和临床AML样品中IRAK4、NF- κ B p-p50 S337和NF- κ B p-p65 S536蛋白的表达。使用从19名AML患者中获得的福尔马林固定石蜡包埋的BM凝块样品的连续切片进行探索性生物标志物评估。从Analytical Biological Services购买了8份BM AML样品,并在筛选时从可评估的复发/难治性AML患者中获取了11份BM样品。使用IHC染色,我们发现9/19个AML病例在母细胞中存在IRAK4核表达。据我们所知,这是第一份显示IRAK4在癌细胞中的核积累的报告。为了支持我们在临床AML样品中的发现,我们在白血病细胞系THP-1、HL-60和K562制备的核裂解物中检测到了IRAK4蛋白表达。使用AML BM样品,我们发现母细胞中的IRAK4核表达与NF- κ B的激活显著相关,如由9/19个病例中的NF- κ B p-p50和p-p65的核积累所确定。在2/19个AML中检测到了IRAK4的细胞质表达,而在8/19个AML中未检测到IRAK4、NF- κ B p-p50和p-p65表达。临床反应数据将在这些新发现的背景下呈现。

[0075] 我们的发现揭示了白血病细胞中IRAK4的先前未知的核表达。我们的结果证明,核IRAK4、NF- κ B p-p50和p-p65在母细胞中共同表达,表明在人类AML中IRAK4与NF- κ B之间可能存在一种新的相互作用模式。尽管核IRAK4在白血病细胞中的作用仍有待研究,但我们的初步研究结果揭示了伊马替尼治疗分层的新视角,并证明了通过临床样品的IHC分析发现新生物标志物的可能性。

[0076] IRAK4的激活导致NF- κ B信号传导途径的激活,包括NF- κ B p50的磷酸化,这是NF- κ B的DNA结合和转录活性所必需的(Hou S等人Phosphorylation of serine 337 of NF- κ B p50 is critical for DNA binding.J Biol Chem.2003)。NF- κ B p65转录激活域(TAD)中S536位点的磷酸化通过增加CBP/p300结合和p65的K310处的乙酰化而导致转录激活增强。

[0077] 在某些方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0078] 从受试者获得一个或多个生物样品;

[0079] 关于所述生物样品的细胞核中第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

[0080] 当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0081] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0082] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0083] 关于所述生物样品的细胞核中第二生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;

[0084] 仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;且

[0085] 其中所述第二生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0086] 在一些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0087] 关于所述生物样品的细胞核中第三生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;
和

[0088] 仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0089] 其中所述第三生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0090] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0091] 关于所述生物样品的细胞核中第四生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0092] 仅当在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的存在时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0093] 其中所述第四生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0094] 在一些方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0095] 从所述受试者获得一个或多个生物样品;

[0096] 测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平;

[0097] 将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0098] 当与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物的所述样品表达水平升高时,向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;并且

[0099] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0100] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0101] 测量所述生物样品中第二生物标志物的样品表达水平;

[0102] 将所述第二生物标志物的样品表达水平与所述第二生物标志物的参考表达水平进行比较;以及

[0103] 仅当与所述第一和第二生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一和第二生物标志物的所述样品表达水平均升高时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0104] 其中所述第二生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0105] 在一些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0106] 测量所述生物样品中第三生物标志物的样品表达水平;

[0107] 将所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第三生物标志物的参考表达水平进行比较;以及

[0108] 仅当所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物的所述参考表达水平相比各自升高时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降

解剂的IRAK4修饰化合物;

[0109] 其中所述第三生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0110] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0111] 测量所述生物样品中第四生物标志物的样品表达水平;

[0112] 将所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第四生物标志物的参考表达水平进行比较;以及

[0113] 仅当所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物的所述参考表达水平相比各自升高时,才向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物;

[0114] 其中所述第四生物标志物选自IRAK4、NF- κ Bp-p65、NF- κ Bp-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0115] 在其它方面,本公开提供了治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括:

[0116] 从所述受试者获得一个或多个生物样品;

[0117] 测量所述生物样品中第一生物标志物的样品表达水平;

[0118] 将所述第一生物标志物的所述样品表达水平与所述第一生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0119] 关于所述生物样品的细胞核中所述第一生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0120] 仅在以下情况下向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物:

[0121] 在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物的存在;以及

[0122] 与所述第一生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物的所述样品表达水平升高;

[0123] 其中所述第一生物标志物选自IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3和MYD88。

[0124] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0125] 测量所述生物样品中第二生物标志物的样品表达水平;

[0126] 将所述第二生物标志物的所述样品表达水平与所述第二生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0127] 关于所述生物样品的细胞核中所述第二生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0128] 仅在以下情况下向所述受试者施用选自IRAK4抑制剂或IRAK4降解剂的IRAK4修饰化合物:

[0129] 在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物和所述第二生物标志物两者的存在;以及

[0130] 与所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物和所述第二生物标志物的所述样品表达水平均升高;

[0131] 其中所述第二生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

[0132] 在一些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0133] 测量所述生物样品中第三生物标志物的样品表达水平;

[0134] 将所述第三生物标志物的所述样品表达水平与所述第三生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0135] 关于所述生物样品的细胞核中所述第三生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0136] 仅在以下情况下向所述受试者施用选自 IRAK4 抑制剂或 IRAK4 降解剂的 IRAK4 修饰化合物:

[0137] 在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的存在;以及

[0138] 与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物和所述第三生物标志物中的每一者的所述样品表达水平升高;

[0139] 其中所述第三生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

[0140] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括:

[0141] 测量所述生物样品中第四生物标志物的样品表达水平;

[0142] 将所述第四生物标志物的所述样品表达水平与所述第四生物标志物的参考表达水平进行比较;

[0143] 关于所述生物样品的细胞核中所述第四生物标志物的存在对所述生物样品进行分析;和

[0144] 仅在以下情况下向所述受试者施用选自 IRAK4 抑制剂或 IRAK4 降解剂的 IRAK4 修饰化合物:

[0145] 在所述生物样品的所述细胞核中检测到所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的存在;以及

[0146] 与所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的所述参考表达水平相比,所述样品中所述第一生物标志物、所述第二生物标志物、所述第三生物标志物和所述第四生物标志物中的每一者的所述样品表达水平升高;

[0147] 其中所述第四生物标志物选自 IRAK4、NF- κ B p-p65、NF- κ B p-p50、p-IRAK1、FLT3 和 MYD88。

[0148] 在本公开的某些实施方案中,第一生物标志物是 IRAK4。在其它实施方案中,第一生物标志物是 NF- κ B p-p65。在其它实施方案中,第一生物标志物是 NF- κ B p-p50。在某些实施方案中,第一生物标志物是 p-IRAK1。在其它实施方案中,第一生物标志物是 FLT3。在其它实施方案中,第一生物标志物是 MYD88。

[0149] 在某些实施方案中,第二生物标志物是 IRAK4。在其它实施方案中,第二生物标志物是 NF- κ B p-p65。在其它实施方案中,第二生物标志物是 NF- κ B p-p50。在某些实施方案

中,第二生物标志物是p-IRAK1。在其它实施方案中,第二生物标志物是FLT3。在其它实施方案中,第二生物标志物是MYD88。

[0150] 在某些实施方案中,第三生物标志物存在于样品中。在某些此类实施方案中,当存在时,第三生物标志物是IRAK4。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物是NF- κ B p-p65。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物是NF- κ B p-p50。在某些实施方案中,第三生物标志物是p-IRAK1。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物是FLT3。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物是MYD88。

[0151] 在某些实施方案中,第四生物标志物存在于样品中。在某些此类实施方案中,当存在时,第四生物标志物是IRAK4。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物是NF- κ B p-p65。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物是NF- κ B p-p50。在某些实施方案中,第四生物标志物是p-IRAK1。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物是FLT3。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物是MYD88。

[0152] 在一些实施方案中,第一生物标志物的样品表达水平指示第一生物标志物的细胞核表达量,并且第一生物标志物的相应参考表达水平表示第一生物标志物的细胞核表达量。在其它实施方案中,第一生物标志物的样品表达水平指示第一生物标志物的细胞质表达量,并且第一生物标志物的相应参考表达水平表示第一生物标志物的细胞质表达量。在一些实施方案中,第一生物标志物的样品表达水平指示第一生物标志物的膜表达量,并且第一生物标志物的相应参考表达水平表示第一生物标志物的膜表达量。

[0153] 在一些实施方案中,第二生物标志物的样品表达水平表示第二生物标志物的细胞核表达量,并且第二生物标志物的参考表达水平指示第二生物标志物的核表达量。在一些实施方案中,第二生物标志物的样品表达水平表示第二生物标志物的细胞质表达量,并且第二生物标志物的参考表达水平指示第二生物标志物的细胞质表达量。在一些实施方案中,第二生物标志物的样品表达水平表示第二生物标志物的膜表达量,并且第二生物标志物的参考表达水平指示第二生物标志物的膜表达量。

[0154] 在一些实施方案中,当存在时第三生物标志物的样品表达水平表示第三生物标志物的核表达量,并且当存在时,第三生物标志物的参考表达水平指示第三生物标志物的核表达量。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物的样品表达水平表示第三生物标志物的细胞质表达量,并且当存在时,第三生物标志物的参考表达水平指示第三生物标志物的细胞质表达量。在其它实施方案中,当存在时,第三生物标志物的样品表达水平表示第三生物标志物的膜表达量,并且当存在时,第三生物标志物的参考表达水平指示第三生物标志物的膜表达量。

[0155] 在一些实施方案中,当存在时,第四生物标志物的样品表达水平其表示第四生物标志物的核表达量,并且当存在时,第四生物标志物的参考表达水平指示第四生物标志物的核表达量。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物的样品表达水平表示第四生物标志物的细胞质表达量,并且当存在时,第四生物标志物的参考表达水平指示第四生物标志物的细胞质表达量。在其它实施方案中,当存在时,第四生物标志物的样品表达水平指示第四生物标志物的膜表达量,并且当存在时,第四生物标志物的参考表达水平指示第四生物标志物的膜表达量。

[0156] 在一些实施方案中,当存在时,IRAK4的样品表达水平指示IRAK4的核表达量,并且

当存在时, IRAK4的参考表达水平指示IRAK4的核表达量。在其它实施方案中,当存在时, IRAK4的样品表达水平指示IRAK4的细胞质表达量,并且当存在时, IRAK4的参考表达水平指示IRAK4的细胞质表达量。

[0157] 在一些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p65的样品表达水平指示NF- κ B p-p65的核表达量。在某些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p65的参考表达水平指示NF- κ B p-p65的核表达量。在一些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p65的样品表达水平指示NF- κ B p-p65的细胞质表达量。在某些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p65的参考表达水平指示NF- κ B p-p65的细胞质表达量。

[0158] 在一些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p50的样品表达水平指示NF- κ B p-p50的核表达量。在某些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p50的参考表达水平指示NF- κ B p-p50的核表达量。在一些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p50的样品表达水平指示NF- κ B p-p50的细胞质表达量。在某些实施方案中,当存在时, NF- κ B p-p50的参考表达水平指示NF- κ B p-p50的细胞质表达量。

[0159] 在一些实施方案中,当存在时, p-IRAK1的样品表达水平指示p-IRAK1的核表达量,并且当存在时, p-IRAK1的参考表达水平指示p-IRAK1的核表达量。在其它实施方案中,当存在时, p-IRAK1的样品表达水平指示p-IRAK1的细胞质表达量,并且当存在时, p-IRAK1的参考表达水平指示p-IRAK1的细胞质表达量。

[0160] 在一些实施方案中,当存在时, FLT3的样品表达水平指示FLT3的细胞质表达量。在某些实施方案中,当存在时, FLT3的参考表达水平指示FLT3的细胞质表达量。在一些实施方案中,当存在时, FLT3的样品表达水平指示FLT3的膜表达量。在某些实施方案中,当存在时, FLT3的参考表达水平指示FLT3的膜表达量。

[0161] 在一些实施方案中,当存在时, MYD88的样品表达水平指示MYD88的核表达量。在某些实施方案中,当存在时, MYD88的参考表达水平指示MYD88的核表达量。在一些实施方案中,当存在时, MYD88的样品表达水平指示MYD88的细胞质表达量。在某些实施方案中,当存在时, MYD88的参考表达水平指示MYD88的细胞质表达量。

[0162] 在一些实施方案中,参考表达水平是代表或获自未罹患疾病或病症的一个受试者或多个受试者的值。在进一步的实施方案中,参考表达水平的值获自组织或血液。在进一步的实施方案中,该值获自血液。

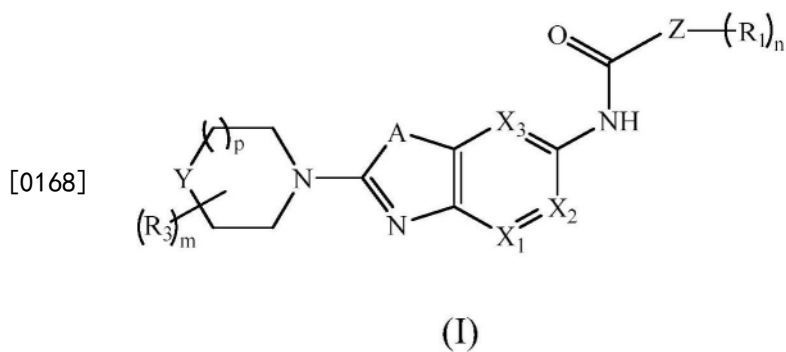
[0163] 在某些实施方案中, IRAK4修饰化合物是IRAK4抑制剂。在其它实施方案中, IRAK4修饰化合物是IRAK4降解剂。

[0164] 与本公开的内容相关的方法和化合物可参见例如美国专利号10,160,753、9,732,095、10,758,518、已公布的美国专利申请号:20210290628、美国申请号:17/680,995以及PCT申请号PCT/WO2022/031330和PCT/US2021/59668;其内容以全文引用的方式并入本文中,特别是对于其中公开的IRAK4抑制剂、治疗方案和疾病适应症。

[0165] IRAK4抑制剂

[0166] 从广义上讲,本文公开的方法可用任何IRAK4抑制剂进行。例如,可使用PCT/IB2015/050119、PCT/IB2015/050217、PCT/IB2015/0054620、PCT/IB2016/054203和/或PCT/IB2016/054229中公开的IRAK4抑制剂进行所述方法。上述每个国际申请的内容均以引用的方式全部并入本文,特别是其中公开的IRAK4抑制剂。

[0167] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂由式I:



[0169] 或其药学上可接受的盐表示;

[0170] 其中

[0171] X_1 和 X_3 独立地是CH或N; X_2 是 CR_2 或N;其中 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者并且不超过一者是N;

[0172] A是O或S;

[0173] Y是 $-CH_2-$ 或O;

[0174] Z是芳基或杂环基;

[0175] R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基;其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$;

[0176] R_2 是氢、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$;其中取代基是烷基、氨基、卤基或羟基;

[0177] R_3 在每次出现时是烷基或羟基;

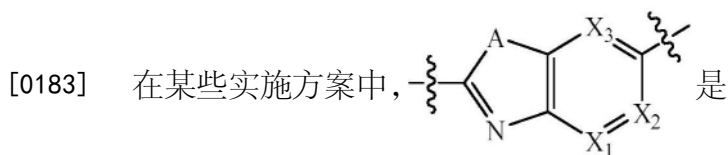
[0178] R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基、酰基或杂环基;

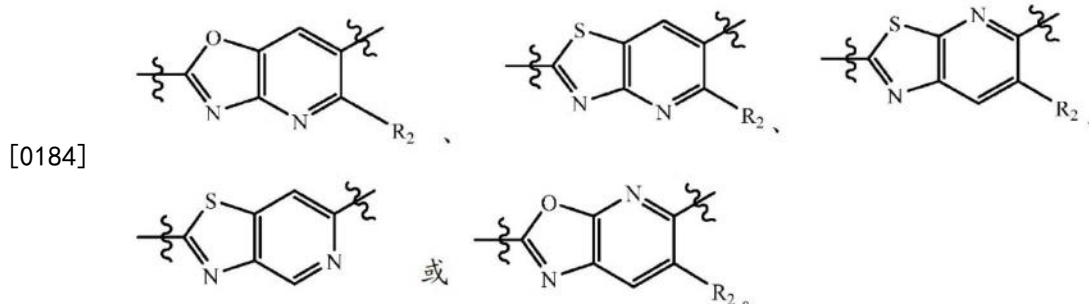
[0179] 'm' 和 'n' 独立地是0、1或2;

[0180] 'p' 是0或1。

[0181] 在某些实施方案中,A是O或S;Y是 $-CH_2-$ 或O;Z是芳基或杂环基; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基,其中取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$; 'm' 是0;并且 'n' 是1。

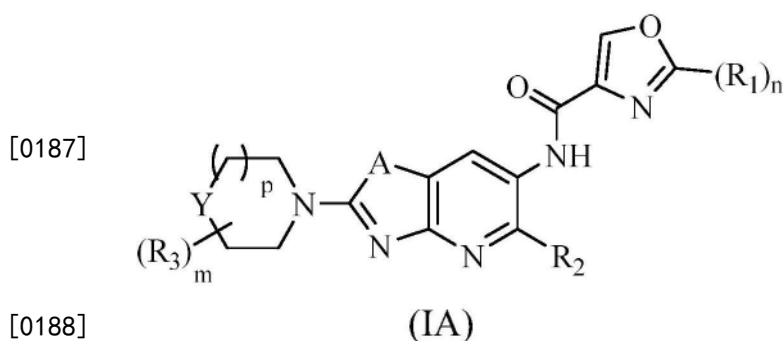
[0182] 在其它实施方案中,A是O或S;Y是 $-CH_2-$ 或O;Z是芳基或杂环基; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基;其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$,其中取代基选自氨基、卤基或羟基; 'm' 和 'n' 独立地是0、1或2;并且 'p' 是0或1。





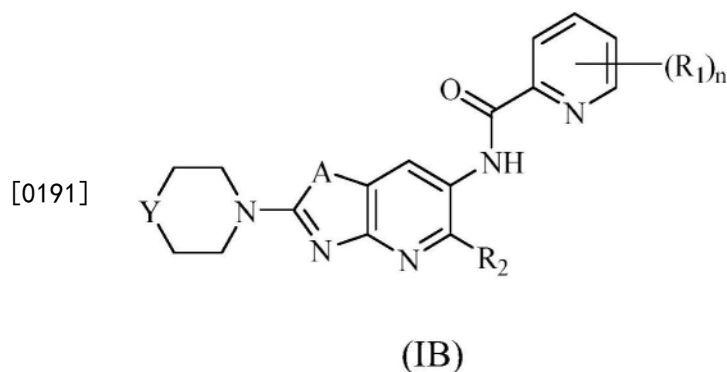
[0185] 在某些实施方案中,Z是芳基或5元或6元杂环基。在某些实施方案中,Z是选自以下的任选被取代的杂环基:苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基、二氧化硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基和氮杂双环[3.2.1]辛基;其各自任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ 取代;并且 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或酰基。

[0186] 在某些实施方案中,IRAK4抑制剂由式(IA):



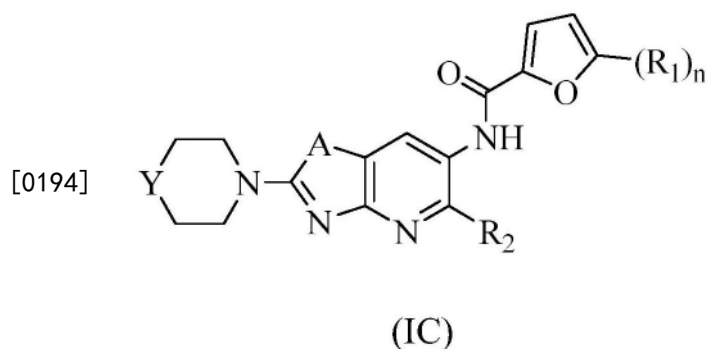
[0189] 或其药学上可接受的盐表示。在某些实施方案中,A是O或S;Y是 $-CH_2-$ 或O; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基,其中取代基是烷基、氨基烷基、卤素或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$; 'm' 是0;并且 'n' 是1。在其它实施方案中,A是O或S;Y是 $-CH_2-$ 或O; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基;其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-NR_aR_b$,其中取代基选自氨基、卤基或羟基;并且 'm' 和 'n' 独立地是0、1或2。

[0190] 在某些实施方案中,IRAK4抑制剂由式(IB):



[0192] 或其药学上可接受的盐表示。在某些实施方案中, A是O或S; Y是 $-\text{CH}_2-$ 或O; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基, 其中取代基是烷基、氨基烷基、卤素或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、杂环基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 并且‘n’是1。在其它实施方案中, A是O或S; Y是 $-\text{CH}_2-$ 或O; R_1 在每次出现时独立地是卤基或任选被取代的杂环基; 其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基; R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 其中取代基选自氨基、卤基或羟基; 并且‘m’和‘n’独立地是0、1或2。

[0193] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂由式(IC):



[0195] 或其药学上可接受的盐表示。

[0196] 在某些实施方案中, R_1 是任选被取代的杂环基; 其中取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 并且 R_a 和 R_b 独立地是氢或酰基。在其它实施方案中, R_1 是任选被取代的杂环基; 其中取代基是烷基、氨基烷基、卤基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 并且 R_a 和 R_b 独立地是氢或酰基。在其它实施方案中, R_1 是任选被取代的杂环基; 取代基是烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$; 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、烷基或杂环基。在某些实施方案中, R_1 是吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或哌啶基。在某些实施方案中, R_1 是任选被取代的吡唑基, 其中取代基是烷基、羟基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 。在其它实施方案中, R_1 是卤基。

[0197] 在某些实施方案中, R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 其中取代基选自氨基、卤基或羟基。在某些实施方案中, R_2 是氢、环烷基、任选被取代的杂环基或 $-\text{NR}_a\text{R}_b$, 其中取代基选自氨基、卤基或羟基。在某些实施方案中, R_2 是选自以下的任选被取代的杂环基: 哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡唑基、呋喃基或氮杂双环[3.2.1]辛基; 其中取代基是羟基、卤基、烷基或氨基。在某些实施方案中, R_2 是哌啶基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基。在其它实施方案中, R_2 是氢。在其它实施方案中, 是环烷基。在某些实施方案中, R_2 是环丙基。

- [0198] 在某些实施方案中, R_3 是烷基。
- [0199] 在某些实施方案中, m 是 0 并且 p 是 1。在其它实施方案中, m 是 0 或 2 并且 p 是 0 或 1。
- [0200] 在某些实施方案中, IRAK4 抑制剂选自:
- [0201] 6'-氨基-N-(2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
- [0202] 6'-氨基-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
- [0203] N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
- [0204] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺盐酸盐;
- [0205] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0206] N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
- [0207] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0208] 6-氯-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
- [0209] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
- [0210] 2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0211] (S)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-3-基氨基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0212] 6'-氨基-N-(2-吗啉基噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
- [0213] 6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
- [0214] 6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
- [0215] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0216] 6'-氨基-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
- [0217] N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
- [0218] 3-(4-(氨甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
- [0219] 2-(4-(氨甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
- [0220] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0221] N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
- [0222] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;

- [0223] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0224] N-(2,5-二吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0225] N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0226] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0227] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0228] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0229] 2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0230] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0231] 2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0232] 2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0233] 2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0234] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0235] 2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0236] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
- [0237] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0238] (S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0239] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0240] (R)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0241] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
- [0242] (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-

6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0243] (S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;

[0244] (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;

[0245] (S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0246] (S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0247] (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0248] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(5-(哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0249] N-(2-(2,6-二甲基吗啉基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0250] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺盐酸盐;

[0251] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;

[0252] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0253] N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0254] 2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0255] 2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0256] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0257] 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0258] 2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0259] (S)-N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0260] 2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0261] 2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

- [0262] (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
- [0263] (S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
- [0264] (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺;
- [0265] (S)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
- [0266] (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0267] (S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0268] (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0269] N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0270] (S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0271] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0272] (S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
- [0273] (S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0274] (S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺;
- [0275] (S)-N-(5-环丙基-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0276] N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0277] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0278] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0279] (S)-N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺;
- [0280] N-(5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0281] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲

基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;

[0282] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0283] (S)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0284] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

[0285] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0286] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0287] N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0288] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0289] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0290] 5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0291] N-(5-(氮杂环庚烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0292] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0293] N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0294] (R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0295] (R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0296] (S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶甲酰胺

[0297] N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺

[0298] N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

[0299] N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0300] N-(5-(3-氟苯基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

- [0301] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0302] N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0303] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0304] N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0305] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0306] N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0307] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0308] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
- [0309] N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0310] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0311] 5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0312] N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0313] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0314] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0315] (R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0316] N-(5-(呋喃-3-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0317] N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0318] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0319] N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺;
- [0320] (S)-N-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-吗啉基噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基

吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0321] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉基-5-(1H-吡唑-4-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0322] N-(5-(6-氟吡啶-3-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0323] N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0324] N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0325] 2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0326] N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0327] 2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0328] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0329] 5-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-3-甲酰胺盐酸盐;

[0330] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0331] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0332] N-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

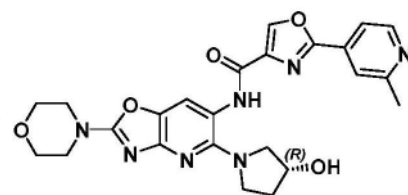
[0333] N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

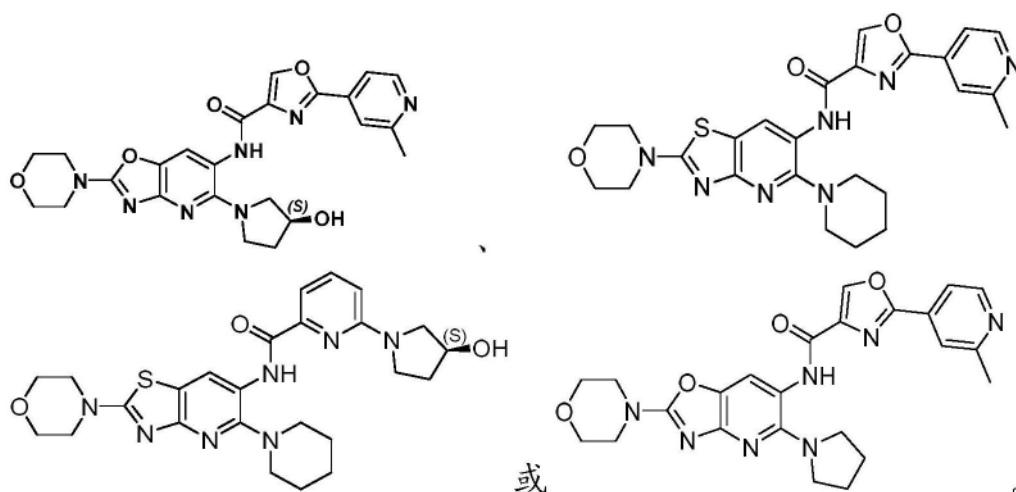
[0334] N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;以及

[0335] N-(5-(2-羟基吡啶-4-基)-2-吗啉基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

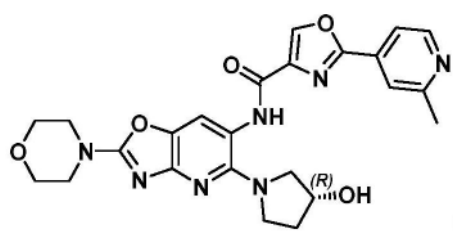
[0336] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0337] 在某些实施方案中,IRAK4抑制剂是



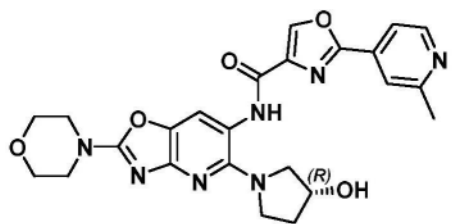


[0338] 在某些优选的实施方案中, I R A K 4抑制剂是



(化合物 1)。

在其它优选的实施方案中, I R A K 4抑制剂是



[0339] 化合物1可在受试者中引起期望反应的任何量或方式施用。例如,可每天两次向受试者施用100mg-400mg的化合物1,或可每天一次向受试者施用200mg-1000mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用100mg-400mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用200mg-400mg的化合物1。在某些优选的实施方案中,每天两次向受试者施用250mg-350mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用约50mg、约75mg、约100mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg或约400mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用约50mg、约100mg、约200mg或约300mg的化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者施用约50mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约200mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约225mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约250mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约275mg的化合物1。在特别优选的实施方案中,每天两次向受试者施用约300mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约325mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约350mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约375mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者施用约400mg的化合物1。

[0340] 在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg的化合物1。在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约50mg的化合物1。在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约75mg的化合物1。在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约100mg的化合物1。在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约125mg的化合物1。在某些实施方案中,每天一次向受试者施用约150mg的化合物1。

[0341] 某些优选的实施方案中,向受试者口服施用化合物1。在某些实施方案中,每天两次向受试者口服施用约50mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约200mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约250mg的化合物1。在特别优选的实施方案中,每天两次向受试者口服施用约300mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约325mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约350mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约375mg的化合物1。在其它实施方案中,每天两次向受试者口服施用约400mg的化合物1。在其它实施方案中,每天一次向受试者施用约50mg的化合物1。在其它实施方案中,每天一次向受试者施用约75mg的化合物1。在其它实施方案中,每天一次向受试者施用约100mg的化合物1。在其它实施方案中,每天一次向受试者施用约125mg的化合物1。在其它实施方案中,每天一次向受试者施用约150mg的化合物1。

[0342] 在其它实施方案中,IRAK4抑制剂是PF-06650833或BAY 1830839。

[0343] IRAK4降解剂

[0344] 在某些实施方案中,方法包括施用IRAK4降解剂。在某些实施方案中,IRAK4降解剂是KT-474。

[0345] 组合疗法

[0346] 在本文公开的方法的某些实施方案中,方法还包括向受试者组合施用BCL-2抑制剂。在某些优选的实施方案中,BCL-2抑制剂是维奈托克。在某些实施方案中,方法还包括每天施用400mg维奈托克。在某些实施方案中,维奈托克是口服施用的。在某些优选的实施方案中,方法还包括每天口服施用400mg维奈托克。

[0347] 在其它实施方案中,该方法还包括向受试者组合施用BTK抑制剂。在某些实施方案中,BTK抑制剂是依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ON0-4059、司培替尼或HM7 1224。在某些实施方案中,BTK抑制剂是依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ON0-4059、司培替尼或HM7 1224。在某些实施方案中,BTK抑制剂是阿卡替尼。在某些实施方案中,方法包括每天施用200mg的阿卡替尼。在某些实施方案中,阿卡替尼是口服施用的。在某些实施方案中,方法包括每天口服施用200mg的阿卡替尼。在某些优选的实施方案中,BTK抑制剂是依鲁替尼。在某些实施方案中,方法包括每天施用420mg的依鲁替尼。在其它实施方案中,方法包括每天施用420mg的依鲁替尼。在某些实施方案中,依鲁替尼是口服施用的。在某些优选的实施方案中,每天口服施用420mg的依鲁替尼。在其它优选的实施方案中,方法包括每天施用560mg的依鲁替尼。在某些实施方案中,BTK抑制剂是泽布替尼。在某些实施方案中,方法每天两次施用160mg的泽布替尼。在其它实施方案中,方法包括每天一次施用320mg的泽布替尼。在某些实施方案中,泽布替尼是口服施用的。在某些实施方案中,方法包

括每天两次口服施用160mg的泽布替尼。在其它实施方案中,方法包括每天一次口服施用320mg的泽布替尼。在某些实施方案中,方法还包括联合施用以下中的一者或多者:ABT-737、BAY-1143572、5-氟尿嘧啶、乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、乙酰胆碱、阿多-曲妥珠单抗恩坦新(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿地白介素(aldesleukin)、阿来替尼(alectinib)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、氨基乙酰丙酸、阿那曲唑(anastrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、阿瑞匹坦(aprepitant)、三氧化二砷、菊欧文氏天冬酰胺酶(asparaginase erwinia chrysanthemi)、阿替利珠单抗(atezolizumab)、阿西替尼(axitinib)、阿扎胞苷(azacitidine)、贝利司他(belinostat)、苯达莫司汀(bendamustine)、异硫氰酸苄酯、贝伐珠单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博来霉素(bleomycin)、博纳吐单抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、博舒替尼(bosutinib)、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、氯法拉滨(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、库潘尼西(copanlisib)、克唑替尼(crizotinib)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达拉非尼(dabrafenib)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、达雷妥尤单抗(daratumumab)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、去纤苷钠(defibrotide sodium)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地诺单抗(denosumab)、地塞米松(dexamethasone)、右雷佐生(dexrazoxane)、双氢睾酮(DHT)、地努图希单抗(dinutuximab)、多西紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、艾曲波帕(eltrombopag)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、厄洛替尼(erlotinib)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、氟他胺(flutamide)、氟维司群(fulvestrant)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉妥单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、谷卡匹酶(glucarpidase)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、羟基脲、替伊莫单抗(ibrutinib)、依鲁替尼(ibrutinib)、伊达比星(idarubicin)、艾达拉里斯(idelalisib)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、干扰素 α -2b、伊匹单抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米(ixazomib)、兰瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼(lenvatinib)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、米托蒽醌(mitoxantrone)、纳维托克(navitoclax)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奈拉滨(nelarabine)、奈妥匹坦(netupitant)、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特(nilutamide)、纳武单抗(nivolumab)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼

(olaparib)、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥希替尼(osimertinib)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奥佐米星(ozogamicin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕博西尼(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素(peginterferon) α -2b、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞(pemetrexed)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、普乐沙福(plerixafor)、泊马度胺(pomalidomide)、普纳替尼(ponatinib)、普拉曲沙(pralatrexate)、泼尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、普萘洛尔(propranolol)、镭223二氯化物、雷洛昔芬(raloxifene)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、拉布立酶(rasburicase)、瑞戈非尼(regorafenib)、利妥昔单抗(rituximab)、罗拉匹坦(rolapitant)、罗米地辛(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、鲁索替尼(ruxolitinib)、司妥昔单抗(siltuximab)、普列威(sipuleucel-t)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、塔里莫根拉赫帕雷普韦克(talimogene laherparepvec)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替西罗莫司(temsirolimus)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟宁(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、替吡嘧啶(tipiracil)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、三氟尿苷(trifluridine)、三乙酸尿苷(uridine triacetate)、凡德他尼(vandetanib)、维莫非尼(vemurafenib)、维奈托克(Venetoclax)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、维莫德吉(vismodegib)、伏立诺他(vorinostat)、阿柏西普(ziv-aflibercept)、唑来膦酸(zoledronic acid)以及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,第二治疗剂是利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松中的一者或多者。

[0348] 疾病和病症

[0349] 本文公开的方法涉及许多疾病和病症的治疗;例如,方法可用于治疗与IRAK4相关的疾病和病症。在某些实施方案中,疾病或病症是癌症,优选地血液恶性肿瘤,诸如白血病或淋巴瘤,例如非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,血液恶性肿瘤是髓细胞性白血病、骨髓性白血病(例如急性骨髓性白血病)、骨髓增生异常综合征、淋巴母细胞白血病(例如急性淋巴母细胞白血病)、慢性淋巴母细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、高风险CLL、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如DLBCL或ABC-DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤、非伯基特高级别B细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、转化的高级别B细胞淋巴瘤(HGBL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)、中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)或MALT淋巴瘤。在某些实施方案中,血液恶性肿瘤是髓细胞性白血病。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是骨髓性白血病(例如,急性骨髓性白血病)。在某些实施方案中,血液恶性肿瘤是急性骨髓性白血病(例如,AML)。在某些实施方案中,AML是原发性AML。在其它实施方案中,AML是继发性AML。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是骨髓增生异常综合征。在某些实施方案中,骨髓增生异常综合征是高级别的。在其它实施方案中,骨髓增生异常综合征是低级别的。在某些实施方案中,骨髓增生异常综合征是高风险的。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是淋巴母细胞白血病(例如,急

性淋巴瘤细胞白血病)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是慢性淋巴瘤细胞白血病 (CLL)。在某些实施方案中,CLL是高风险CLL。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是活化B细胞样 (ABC) DLBCL。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是生发中心B细胞样 (GCB) DLBCL。在某些实施方案中,DLBCL是结外的。在某些实施方案中,DLBCL是结外腿部淋巴瘤、结外睾丸淋巴瘤或结外非特指 (NOS) 型淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是套细胞淋巴瘤。在另外的实施方案中,血液恶性肿瘤是华氏巨球蛋白血症。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是多发性骨髓瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是边缘区淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是伯基特淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是非伯基特高级别B细胞淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是结外边缘区B细胞淋巴瘤。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是转化的高级别B细胞淋巴瘤 (HGBL)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤CNS淋巴瘤。在其它实施方案中,CNS淋巴瘤是原发性CNS淋巴瘤 (PCNSL)。在其它实施方案中,血液恶性肿瘤是MALT淋巴瘤。在某些实施方案中,上述血液恶性肿瘤是复发性或难治性的。在某些实施方案中,上述血液恶性肿瘤对用BTK抑制剂治疗具有抗性。在某些实施方案中,上述血液恶性肿瘤对作为单一疗法的用BTK抑制剂治疗具有抗性。在某些实施方案中,血液恶性肿瘤对用依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ONO-4059、司培替尼或HM7 1224治疗具有抗性。在某些优选的实施方案中,血液恶性肿瘤对用依鲁替尼治疗具有抗性。

[0350] 在某些实施方案中,癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴茎癌、阴道癌、卵巢癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、表皮癌、前列腺癌、头颈癌。在某些优选的实施方案中,癌症是胰腺癌。在其它实施方案中,癌症是结肠癌。在某些实施方案中,癌症是实体瘤。在各种此类实施方案中,癌症可以是复发性或难治性的。在某些实施方案中,上述癌症对使用BTK抑制剂的治疗具有抗性。在某些实施方案中,上述癌症对作为单一疗法的用BTK抑制剂的治疗具有抗性。在某些实施方案中,癌症对用依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ONO-4059、司培替尼或HM71224治疗具有抗性。在某些优选的实施方案中,癌症对用依鲁替尼治疗具有抗性。

[0351] 在其它实施方案中,疾病或病症是炎性疾病或病症。在某些实施方案中,炎性疾病或病症是自身免疫性疾病或病症。在某些实施方案中,炎性疾病或病症是眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、春季结膜炎、过敏性鼻炎、自身免疫性血液病症、溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血、特发性血小板减少症、系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂文-约翰逊综合征、特发性口炎性腹泻、自身免疫性炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、乳糜泻、牙周炎、透明膜病、肾病、肾小球疾病、酒精性肝病、多发性硬化症、内分泌性眼病、格雷夫氏病、结节病、牙槽炎、慢性过敏性肺炎、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎 (前葡萄膜炎或后葡萄膜炎)、干燥综合征、间质性肺纤维化、银屑病关节炎、全身幼年特发性关节炎、肾炎、血管炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎、特发性肾病综合征、微小病变肾病、慢性肉芽肿病、子宫内膜异位症、钩端螺旋体病肾病、青光眼、视网膜疾病、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心脏肥大、肌肉萎缩、分解代谢紊乱、肥胖、胎儿发育迟缓、高胆固醇血症、

心脏病、慢性心力衰竭、间皮瘤、无汗性荨麻疹发育不良、白塞氏病、色素失调症、佩吉特氏病、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、鼻窦炎、眼部过敏、二氧化硅诱发的疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、囊性纤维化、酸诱发的肺损伤、肺动脉高压、多发性神经病、白内障、肌肉发炎与系统性硬化症、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、艾迪生病、扁平苔藓、阑尾炎、特应性皮炎、哮喘、过敏、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、幼年类风湿性关节炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、过敏性紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、胃炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、荨麻疹、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、血管炎、外阴炎、斑秃症、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑、过敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、获得性大疱性表皮松解症、急性或慢性痛风、慢性痛风性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、隐热蛋白相关周期性综合征 (CAPS) 和骨关节炎。在某些优选的实施方案中，炎性疾病或病症是高细胞因子血症。在某些实施方案中，高细胞因子血症由传染原引起的。在某些实施方案中，传染原是病毒。在某些优选的实施方案中，病毒是冠状病毒 (例如，COVID-19)。在其它实施方案中，传染原是细菌。在某些实施方案中，炎性疾病或病症是移植物抗宿主病 (GVHD)。在某些实施方案中，GVHD是慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)。在某些实施方案中，GVHD是硬皮病样GVHD、类固醇耐药性GVHD、环孢菌素耐药性GVHD、GVHD、口腔GVHD、网状口腔GVHD、糜烂性GVHD或溃疡性口腔GVHD。在某些实施方案中，GVHD是硬皮病样GVHD。在某些实施方案中，GVHD是口腔GVHD。在某些实施方案中，GVHD是网状口腔GVHD。在某些实施方案中，GVHD是糜烂性GVHD。在某些实施方案中，GVHD是溃疡性口腔GVHD。在某些实施方案中，GVHD是重叠慢性GVHD。在某些实施方案中，GVHD是经典慢性GVHD。在某些实施方案中，GVHD是类固醇耐药性GVHD。在某些实施方案中，GVHD是环孢菌素耐药性GVHD。在某些实施方案中，GVHD是难治性的。在某些实施方案中，GVHD是复发的。

[0352] 在某些实施方案中，上述疾病或病症对单独用BTK抑制剂治疗具有抗性。在某些实施方案中，上述疾病或病症对作为单一疗法的用BTK抑制剂治疗具有抗性。在某些实施方案中，疾病或病症对用依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼、依伏替尼、ON0-4059、司培替尼或HM71224治疗具有抗性。在某些优选的实施方案中，疾病或病症对用依鲁替尼治疗具有抗性。

[0353] 在某些实施方案中，疾病或病症与慢性贫血相关。在某些实施方案中，疾病或病症是慢性贫血。在某些实施方案中，疾病或病症与输血依赖性相关。

[0354] 在某些实施方案中，受试者是成年人。

[0355] 在某些实施方案中，IRAK4抑制剂是化合物1；化合物1以约50mg的剂量每天口服施用一次；并且所述疾病或病症是DLBCL。在某些实施方案中，DLBCL是复发性或难治性的。

[0356] 在某些实施方案中，IRAK4抑制剂是化合物1；化合物1以约50mg的剂量每天口服施用一次；并且所述疾病或病症是FL。在某些实施方案中，FL是复发性或难治性的。

[0357] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约300mg的剂量每天口服施用一次;并且所述疾病或病症是WM。在某些实施方案中, WM是复发性或难治性的。

[0358] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约50mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是DLBCL。在某些实施方案中, DLBCL是复发性或难治性的。

[0359] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约300mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是LPL。在某些实施方案中, LPL是复发性或难治性的。

[0360] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约300mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是GCB DLBCL。在某些实施方案中, GCB DLBCL是复发性或难治性的。

[0361] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约400mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是ABC DLBCL。在某些实施方案中, ABC DLBCL是复发性或难治性的。

[0362] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约400mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是MZL。在某些实施方案中, MZL是复发性或难治性的。

[0363] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约300mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是MZL。在某些实施方案中, MZL是复发性或难治性的。

[0364] 在某些实施方案中, IRAK4抑制剂是化合物1;化合物1以约300mg的剂量每天口服施用两次;并且所述疾病或病症是MALT。在某些实施方案中, MALT是复发性或难治性的。

[0365] 在某些实施方案中, 化合物1连续地施用(例如, 化合物1在没有药物假期的情况下施用)。在其它实施方案中, 化合物1间歇地施用(例如, 化合物1被一个或多个药物假期连续打断地施用)。在某些实施方案中, 每个药物假期持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天的时间段。在某些优选地实施方案中, 药物假期持续7天。在进一步优选的实施方案中, 每天施用化合物1持续三周, 然后是一周的药物假期, 任选地接着是三周的每天施用和一周的药物假期, 所述周期可被进一步重复。在某些实施方案中, 前述给药方案继续, 给药期与假期交替, 直至观察到疾病状态的变化(例如, 直至观察到完全反应、部分反应或不可接受的毒性)。PCT/U20S21/030192中公开了用化合物1治疗某些疾病和病症的方法, 其内容以引用的方式整体并入本文中。

[0366] 先前疗法

[0367] 本文公开的方法可用作一线疗法, 或者可将其应用于使用一种或多种先前的抗癌疗法或抗炎疗法不能实现部分或完全反应的患者。在某些实施方案中, 受试者先前已接受过至少一种抗癌疗法。在某些实施方案中, 患者先前已接受过一种抗癌疗法。在其它实施方案中, 患者先前已接受过两种抗癌疗法。在其它实施方案中, 患者先前已接受过三种抗癌疗法。在其它实施方案中, 患者先前已接受过四种抗癌疗法。在其它实施方案中, 患者先前已接受过五种抗癌疗法。在某些实施方案中, 至少一种抗癌疗法选自抗CD20抗体、氮芥、类固醇、嘌呤类似物、DNA拓扑异构酶抑制剂、DNA嵌入剂、微管蛋白抑制剂、BCL-2抑制剂、蛋白酶体抑制剂、to11样受体抑制剂、激酶抑制剂、SRC激酶抑制剂、PI3K激酶抑制剂、BTK抑制剂、谷氨酰胺酶抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和甲基化剂;或其组合。在某些实施方案中, 抗癌疗法选自依鲁替尼、利妥昔单抗、苯达莫司汀、硼替佐米、地塞米松、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、维奈托克、异环磷酰胺、泼尼松、奥普佐米、伊沙佐米、

阿卡替尼、泽布替尼、IM0-08400、艾代拉里斯、厄布利塞、CB-839、氟达拉滨和沙利度胺；或其组合。在某些实施方案中，抗癌疗法是依鲁替尼。在某些实施方案中，抗癌疗法是依鲁替尼和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是苯达莫司汀。在某些实施方案中，抗癌疗法是苯达莫司汀和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是硼替佐米。在某些实施方案中，抗癌疗法是硼替佐米和地塞米松。在某些实施方案中，抗癌疗法是硼替佐米和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是硼替佐米、利妥昔单抗和地塞米松。在某些实施方案中，苯丁酸氮芥。在某些实施方案中，抗癌疗法是克拉屈滨。在某些实施方案中，抗癌疗法是克拉屈滨和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松和利妥昔单抗（即，CHOP-R）。在某些实施方案中，抗癌疗法是环磷酰胺、泼尼松和利妥昔单抗（即，CPR）。在某些实施方案中，抗癌疗法是氟达拉滨。在某些实施方案中，抗癌疗法是氟达拉滨和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。在某些优选的实施方案中，抗癌疗法是利妥昔单抗。在某些优选的实施方案中，抗癌疗法包含利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是利妥昔单抗、环磷酰胺和地塞米松（即，RCD）。在某些实施方案中，抗癌疗法是沙利度胺。在某些实施方案中，抗癌疗法是沙利度胺和利妥昔单抗。在某些实施方案中，抗癌疗法是维奈托克。在某些实施方案中，抗癌疗法是环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松（即，R-CyBorD）。在某些实施方案中，抗癌疗法是低甲基化剂。在某些实施方案中，受试者先前已接受过至少6个周期的低甲基化剂。在某些实施方案中，抗癌疗法是任何前述的组合，例如受试者可首先接受利妥昔单抗，然后在以后接受利妥昔单抗、环磷酰胺和地塞米松（即，RCD）的组合。

[0368] 在某些实施方案中，受试者先前已接受过至少一种抗炎疗法。在某些实施方案中，患者先前已接受过一种抗炎疗法。在其它实施方案中，患者先前已接受过两种抗炎疗法。在其它实施方案中，患者先前已接受过三种抗炎疗法。在其它实施方案中，患者先前已接受过四种抗炎疗法。在某些实施方案中，抗炎剂是类固醇（例如，皮质类固醇）。在某些实施方案中，抗炎疗法是氢化可的松、可的松、乙胺松（ethamethasoneb）、泼尼松、泼尼松龙、曲安西龙、地塞米松或氟氢可的松；或其组合。

[0369] 受试者还可以已接受或准备进行其它非化疗治疗，诸如外科手术、放疗或骨髓移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过依托泊苷化学动员疗法。在某些实施方案中，受试者先前已接受过骨髓移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过干细胞移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过自体干细胞移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过同种异体干细胞移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过造血细胞移植。在某些实施方案中，受试者先前已接受过卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑（即，BEAM调理）。在某些实施方案中，受试者先前已接受过再诱导治疗。

[0370] 受试者也可能先前已表现出对先前疗法的有利结果，仅在以后需要附加治疗。在某些实施方案中，受试者先前已实现部分反应。在某些实施方案中，受试者先前已实现良好的部分反应。在某些实施方案中，受试者先前已实现完全反应。在某些实施方案中，癌症是复发的。在某些实施方案中，癌症是难治性的。

[0371] 受试者还可具有预先存在的或发展的一种或多种基因突变，该基因突变使得受试者癌症对疗法或多或少具有抗性。在某些实施方案中，受试者具有R1CTOR中的突变。在某些实施方案中，具有R1CTOR中的N1065S突变。在某些优选的实施方案中，受试者具有MYD88中

的突变。在某些甚至更优选的实施方案中,受试者具有MYD88中的L265P突变。在某些实施方案中,受试者具有TET2中的突变。在某些实施方案中,受试者不具有CXCR4中的突变。在其它实施方案中,受试者具有CXCR4中的突变。在某些实施方案中,受试者表现出早期进展。在某些实施方案中,受试者先前未接受过BTK抑制剂。

[0372] 在某些实施方案中,在化合物的施用之后,受试者实现部分反应。在某些实施方案中,在化合物的施用之后,受试者实现良好的部分反应。在其它实施方案中,在化合物的施用之后,受试者实现完全反应。在某些实施方案中,受试者在接受化合物7天内实现部分反应。在某些实施方案中,受试者在接受化合物7天内实现良好的部分反应。在某些实施方案中,受试者在接受化合物7天内实现完全反应。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少5%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少10%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少15%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少20%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少25%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少30%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少35%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少40%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少45%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少50%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少55%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少60%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少65%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少70%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少80%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少85%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少90%。在某些实施方案中,受试者的肿瘤体积减少95%。

[0373] 进行免疫组织化学染色的方法

[0374] 在本公开的方法的某些实施方案中,样品中NF- κ B p-p50的表达水平可通过免疫组织化学染色来确定。进行免疫组织化学染色的方法通常是本领域技术人员已知的。简而言之,组织样品与NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65特异性抗体接触。培育期后,组织样品与二抗接触。二抗识别并结合第一抗体。二抗可能含有缀合活性(例如酶促活性),用于检测二抗的存在,并从而检测第一抗体的存在,并进而检测NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65的存在。示例性缀合活性可以是本领域技术人员已知的任何可用于产生可检测免疫组织化学信号的活性。适用于二抗的酶缀合物包括例如辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶和 β -半乳糖苷酶;还考虑了荧光探针、放射性同位素、化学发光化合物、生物发光化合物或其组合。

[0375] 在某些实施方案中,NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65特异性抗体是可商购的NF- κ B p-p50抗体。在某些实施方案中,NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65特异性抗体是多克隆抗体。在某些实施方案中,NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65特异性抗体是单克隆抗体。在某些实施方案中,NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65特异性抗体是兔抗体。在某些实施方案中,NF- κ B p-p50特异性抗体是来自Santa Cruz Biotechnology的磷酸化p50 NF- κ B(Ser337)(sc-271908)Ab。在某些实施方案中,NF- κ B p-p65特异性抗体是来自Abcam的磷酸化p65 NF- κ B(Ser536)(ab86299)Ab。在某些实施方案中,NF- κ B p-p65特异性抗体是来自Abcam的磷酸化p65 NF- κ B(Ser276)(ab194726)Ab。

[0376] 在某些实施方案中,二抗是可商购的。在某些实施方案中,二抗是与山羊抗兔免疫

球蛋白缀合的过氧化物酶标记的聚合物,例如包含在EnVision+System-HRP试剂盒(DAKO, Carpinteria, CA)中的那些。

[0377] 在本公开的方法中,在确定组织样品中NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65的表达水平后,将所述水平与参考样品中NF- κ B p-p50的表达水平进行比较。在某些实施方案中,参考样品与组织样品具有相同或相当的组织类型,但已知具有正常表达水平的NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65或不表达NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65。在某些实施方案中,参考样品是与组织样品具有相同组织类型的正常或未患病组织,但取自已知表现出正常表达水平的NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65或不表达NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65的个体或个体组。在某些实施方案中,参考样品是与取自与组织样品相同的个体的组织样品相同或相当的组织类型的正常或未患病组织。在某些实施方案中,参考样品包含组织样品内的正常或未患病的细胞亚群。在某些实施方案中,参考样品是不表现出NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65表达水平升高的表型的多个细胞或组织。

[0378] 当组织样品中的NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65表达水平高于参考样品中的NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65表达水平时,将检测到表达水平升高。NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65的阳性表达可定义为超过50%的癌细胞的细胞质和/或细胞核阳性染色。

[0379] 在本公开的免疫组织化学染色方法中,获得生物样品。生物样品可以是任何组织标本或来自组织的任何细胞集合。生物样品可来自任何动物或人类。在某些实施方案中,生物样品来自人类。在其它实施方案中,生物样品来自动物。

[0380] 在本公开的免疫组织化学染色方法中,使生物样品与对NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65具有特异性的第一抗体接触以产生接触一抗的生物样品。第一抗体对NF- κ B p-p50具有特异性,这意味着所述抗体选择性地结合NF- κ B p-p50或NF- κ B p-p65。在某些实施方案中,第一抗体是多克隆抗体。在某些实施方案中,第一抗体是单克隆抗体。在某些实施方案中,第一抗体是兔多克隆抗体。在某些实施方案中,第一抗体是兔单克隆抗体。

[0381] 在本公开的免疫组织化学染色方法中,接触第一抗体的生物样品与对第一抗体具有特异性的二抗接触,其中二抗还具有缀合活性。二抗必须选择性地结合第一抗体。二抗可来自与第一抗体相同的物种,或来自与第一抗体不同的物种。二抗可以是多克隆抗体或单克隆抗体。

[0382] 二抗还具有缀合活性,这可以是酶促活性。在某些实施方案中,酶促活性是二抗的固有活性。在其它实施方案中,二抗的酶促活性由与抗体缀合的酶提供。

[0383] 在某些实施方案中,二抗的酶促活性是过氧化物酶活性。在其它实施方案中,二抗的酶促活性是碱性磷酸酶活性。示例性缀合酶促活性可以是本领域技术人员已知的可用于产生可检测免疫组织化学信号的任何酶促活性,包括例如辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶和 β -半乳糖苷酶。还考虑了其它免疫组织化学信号,包括例如荧光探针、放射性同位素、化学发光化合物、生物发光化合物或其组合。

[0384] 在本公开的免疫组织化学染色方法中,接触第一抗体的生物样品与二抗接触后的产物是结合有第一抗体的生物样品,并且其中二抗与第一抗体结合。在本公开的方法中,此产物与用于二抗的酶促活性的显色底物接触。

[0385] 用于二抗的酶促活性的显色底物是一种与二抗的酶促活性反应后会变色的化合物。在某些实施方案中,显色底物是二氨基联苯胺(DAB)。在其它实施方案中,显色底物是3-

氨基-9-乙基咔唑(AEC)。在其它实施方案中,显色底物是5-溴-4-氯-3-吡啶基磷酸盐/四硝基蓝四唑(BCIP/TNBT)。在其它实施方案中,显色底物是萘酚AS-MX磷酸盐+固蓝BB。

[0386] 用显色底物处理样品后,将产物复染一段时间。可使用任何足以对比显色底物颜色的复染剂。许多不同的复染剂是本领域技术人员已知的,包括例如甲基绿和苏木精。

[0387] 在某些实施方案中,接着将产物复染至多1分钟。在某些实施方案中,将产物复染至多10秒。

[0388] 在某些实施方案中,复染剂是苏木精。使用苏木精的方法是本领域技术人员已知的。参见例如Godwin Avwioro, Histochemical uses of Haematoxylin-A Review, JPCS第1卷,2011年4月-6月,24-34。苏木精的浓度一般在约1g/L至约2g/L的范围内。

[0389] 药物组合物

[0390] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,所述个体是哺乳动物,诸如人或非人哺乳动物。当施用于动物诸如人时,组合物或化合物优选以药物组合物形式施用,所述药物组合物包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体是本领域中众所周知的,并且包括例如水溶液,诸如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或媒介物,诸如二醇类、甘油、油类诸如橄榄油或可注射的有机酯类。在优选的实施方案中,当此类药物组合物施用于人时,特别是用于侵入性施用途(即,诸如规避通过上皮屏障的运输或扩散的注射或植入的途径)时,水溶液是无热原或基本上无热原的。可以选择赋形剂,例如以实现剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以呈剂量单位形式,诸如片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于复溶的冻干剂、散剂、溶液、糖浆剂、栓剂、注射剂等。所述组合物也可以存在于透皮递送系统中,例如皮肤贴剂。所述组合物也可以存在于适合局部施用的溶液,诸如洗剂、乳膏或软膏中。

[0391] 药学上可接受的载体可以含有生理上可接受的剂,所述剂例如起到稳定化合物(诸如本发明的化合物)、增加其溶解性或增加其吸收的作用。此类生理学上可接受的剂包括例如碳水化合物,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理学上可接受的剂)的选择取决于例如组合物的施用途。配制物或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可以掺入例如本发明的化合物。例如,包含磷脂或其它脂质的脂质体是无毒的、生理学上可接受的和可代谢的载体,这些载体制备和施用相对简单。

[0392] 本文采用短语“药学上可接受的”指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物组织接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0393] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在可与配制物的其它成分相容并且不损伤患者的意义上必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖以及蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和它的衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及乙酸纤维素;(4)黄芪胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生

油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油；(10) 二醇，诸如丙二醇；(11) 多元醇，诸如甘油、山梨醇、甘露醇以及聚乙二醇；(12) 酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 褐藻酸；(16) 无热原质水；(17) 等渗盐水；(18) 林格式溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；以及(21) 药物配制物中采用的其它无毒相容性物质。

[0394] 药物组合物(制剂)可以通过多种施用途中的任一种施用给受试者，所述施用途包括例如口服(例如，用于施加到舌的在水或非水溶液或混悬剂中的浸液、片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、散剂、颗粒剂、糊剂)；通过口腔粘膜吸收(例如，舌下)；皮下；透皮(例如，作为施加到皮肤的贴剂)；和局部施用(例如，作为施加到皮肤的乳膏、软膏或喷雾剂)。所述化合物还可以被配制用于吸入。在某些实施方案中，化合物可以简单地溶解或混悬于无菌水中。适当的施用途和适用于其的组合物的细节可以在例如美国专利第6,110,973号、第5,763,493号、第5,731,000号、第5,541,231号、第5,427,798号、第5,358,970号和第4,172,896号以及其中引用的专利中找到。

[0395] 配制物可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域中众所周知的任何方法来制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、特定施用模式而变化。可与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量一般将是产生治疗作用的化合物的量。一般来说，在一百份中，此量将在约1%至约99%活性成分的范围内，优选约5%至约70%，最优选约10%至约30%。

[0396] 制备这些配制物或组合物的方法包括使活性化合物(诸如本发明的化合物)与载体和任选地一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来说，通过将本发明的化合物与液体载体、或精细分开的固体载体、或两者均匀且密切地缔合，然后必要时使产物成形来制备配制物。

[0397] 适用于口服施用的本发明的配制物可呈以下形式：胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用经调味的基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)、冻干剂、散剂、颗粒剂或作为水性液体或非水性液体中的溶液或混悬剂、或作为水包油或油包水乳剂、或作为酞剂或糖浆剂、或作为软锭剂(pastille)(使用惰性基质，诸如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)和/或为漱口剂等，每种均含有预定量的作为活性成分的本发明化合物。组合物或化合物还可以作为大丸剂、糖饵剂(electuary)或糊剂施用。

[0398] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、粒剂等)，将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任一种混合：(1) 填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2) 粘合剂，诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，诸如甘油；(4) 崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，诸如石蜡；(6) 吸收加速剂，诸如季铵组合物；(7) 湿润剂，诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，诸如高岭土和膨润土粘土；(9) 润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；(10) 络合剂，诸如改性和未改性的环糊精；和(11) 着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可包含缓冲剂。在使用赋形剂诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可以采用类似类型的固体组合

物作为填充剂。

[0399] 片剂可以通过压制或模制来制备,任选地含有一种或多种辅助成分。可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制备。

[0400] 片剂和其它药物组合物的固体剂型诸如糖衣丸、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒可任选地刻痕或用包衣和外壳,诸如肠溶包衣或药物配制领域中众所周知的其它包衣来制备。还可使用例如用于提供所需释放特征的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球将其配制成用于提供其中所含活性成分的缓慢释放或受控释放。其可通过例如经细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可在使用前立即溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中。这些组合物还可任选地含有遮光剂并且可具有其仅在或优先在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。所述活性成分还可以呈微囊化形式,在适当情况下,具有一种或多种上述赋形剂。

[0401] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于复溶的冻干剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分以外,液体剂型可含有通常在本领域中使用的惰性稀释剂,例如像水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、溶解剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体地是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯及其混合物。

[0402] 除了惰性稀释剂,所述口服组合物还可包含助剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0403] 除活性化合物以外,混悬剂还可含有助悬剂,例如像乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酐酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0404] 用于局部或透皮施用的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂以及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0405] 除活性化合物以外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶可含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0406] 除活性化合物以外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常规推进剂,诸如氯氟烃和挥发性的未取代的烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0407] 透皮贴剂具有提供本发明的化合物向身体的受控递送的附加优点。此类剂型还可通过将活性化合物溶解或分散于适当的介质中来制备。吸收增强剂也可以用于增加化合物穿过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0408] 如本文所用,短语“肠胃外施用”和“肠胃外地施用”意指除肠内施用和局部施用外的、通常通过注射进行的施用方式,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、

眼眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内以及胸骨内注射和输注。适合于肠胃外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性溶液或非水性溶液、分散液、混悬剂或乳剂,或可在临使用前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂的组合,所述组合可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制物与预期受体的血液等渗的溶质、或助悬剂或增稠剂。

[0409] 可用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。适当流动性可以例如通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、在分散液的情况下通过维持所需粒度以及通过使用表面活性剂加以维持。

[0410] 这些组合物还可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。也可能期望在组合物中包括等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,可通过包含延迟吸收的剂诸如单硬脂酸铝和明胶来实现可注射药物形式的延长吸收。

[0411] 在一些情况下,为了延长药物的作用,期望减缓药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率进而可取决于晶体大小和晶形。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来完成肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0412] 通过在可生物降解聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊化基质来制备可注射贮库形式。根据药物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮库注射配制物。

[0413] 为了用于本发明的方法,可本身或作为含有例如0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物来提供活性化合物。

[0414] 引入的方法也可由可再充电或可生物降解装置提供。关于药物(包括蛋白质生物制药)的受控递送,近年来已经开发了各种缓释聚合物装置并在体内进行了测试。包括可生物降解和不可降解的聚合物二者在内的多种生物相容性聚合物(包括水凝胶)可用于形成植入物,以在特定靶标部位持续释放化合物。

[0415] 药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可以改变,以便获得对于特定患者、组合物以及施用模式有效实现所需治疗应答,而对患者无毒的活性成分的量。

[0416] 选择的剂量水平取决于多种因素,包括使用的特定化合物或化合物的组合或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、使用的特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与使用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、综合的健康状态和先前的病史和在医学领域中众所周知的类似因素。

[0417] 具有本领域中的普通技艺的医师或兽医可以容易地判定和开具治疗有效量的所需药物组合物。例如,医师或兽医可以低于为达到所需治疗作用所需水平的水平开始药物组合物或化合物剂量且逐渐增加剂量,直至达到所需作用。“治疗有效量”意指足以引起所需治疗效应的化合物的浓度。通常应理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病状的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果期望,与本发明的化合物一起施用的另一类型的治疗剂。

通过多次施用所述剂可以递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的 (Isselbacher等人 (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine第13版, 1814-1882, 以引用的方式并入本文)。

[0418] 一般来说, 本发明的组合物和方法中使用的活性化合物的适合日剂量将是作为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量将通常取决于上述因素。

[0419] 如果期望, 活性化合物的有效日剂量可作为一个、二个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用, 在全天中以适当间隔分开施用, 任选地以单位剂型施用。在本发明的某些实施方案中, 活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施方案中, 活性化合物将每天施用一次。

[0420] 接受这种治疗的患者为任何有需要的动物, 包括灵长类动物, 特别是人; 以及其它哺乳动物, 诸如马、牛、猪、绵羊、猫和狗; 家禽; 以及一般的宠物。

[0421] 在某些实施方案中, 本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。

[0422] 本公开包括本发明的化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中, 本发明所考虑的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中, 本发明所考虑的盐包括但不限于L-精氨酸、苄乙苄胺 (benethamine)、苄星 (benzathine)、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺 (deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海巴明 (hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中, 本发明所考虑的盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。在某些实施方案中, 本发明所考虑的盐包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基-乙磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、1-抗坏血酸、1-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、癸酸 (capric acid/decanoic acid)、己酸 (caproic acid/hexanoic acid)、辛酸 (caprylic acid/octanoic acid)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸 (cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、d-葡庚糖酸、d-葡萄糖酸、d-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、1-苹果酸、丙二酸、苯基乙醇酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、尼克酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、1-焦谷氨酸、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、1-酒石酸、硫氰酸 (thiocyanic acid)、对甲苯磺酸、三氟乙酸以及十一碳烯酸盐。

[0423] 药学上可接受的酸加成盐也可以各种溶剂化物的形式存在, 诸如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂化物。也可以制备此类溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可以是来自结晶的溶剂, 是制备或结晶的溶剂中固有的或者不溶于此类溶剂。

[0424] 润湿剂、乳化剂和润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于所述组合物中。

[0425] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括: (1) 水溶性抗氧化剂, 诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等; (2) 油溶性抗氧化剂, 诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等; 和 (3) 金属螯合剂, 诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0426] 定义

[0427] 除非本文另外定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。一般来说,本文所述的与化学、细胞和组织培养、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学以及蛋白质和核酸化学结合使用的名称和技术是本领域众所周知和常用的那些。

[0428] 除非另外指示,否则本公开的方法和技术一般是根据本领域中众所周知并且如本说明书通篇引用和讨论的各种一般性和更特定参考文献中所述的常规方法来执行。参见例如“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish 等人, “Molecular Cell Biology, 第4版”, W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths 等人, “Introduction to Genetic Analysis, 第7版”, W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); 和 Gilbert 等人, “Developmental Biology, 第6版”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)。

[0429] 除非本文另有定义,否则本文所用的化学术语根据本领域的常规用法使用,如“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S. 编, McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) 所例示。

[0430] 本专利申请中提及的所有上述和任何其它出版物、专利和公开的专利申请明确地以引用的方式并入本文。当发生冲突时,以本说明书(包括其特定定义)为准。

[0431] 本文使用的术语“剂”表示化合物(诸如有机或无机化合物、化合物的混合物)、生物大分子(诸如核酸、抗体,包括其部分以及人源化、嵌合和人抗体以及单克隆抗体、蛋白质或其部分,例如肽、脂质、碳水化合物)或由生物材料诸如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制成的提取物。剂包括例如结构已知的剂和结构未知的剂。此类剂抑制AR或促进AR降解的能力可使其适合作为本公开的方法和组合物中的“治疗剂”。

[0432] “患者”、“受试者”或“个体”可互换使用并且是指人类或非人类动物。这些术语包括哺乳动物,诸如人类、灵长类动物、家畜动物(包括牛、猪等)、伴侣动物(例如犬、猫等)以及啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0433] “治疗”病状或患者是指采取措施以获得有益的或所需的结果,包括临床结果。有益的或所需的临床结果可包括但不限于一种或多种症状或病状的减缓或改善、疾病程度的减小、疾病状态的稳定(即不恶化)、疾病扩散的预防、疾病进程的延缓或减慢、疾病状态的改善或缓和以及缓解(无论是部分缓解还是全部缓解),无论是可检测的或是不可检测的。“治疗”还可以意指与未接受治疗时期望的存活相比延长存活。

[0434] 术语“预防”是本领域公认的,并且当相对于病状诸如局部复发(例如,疼痛)、疾病诸如癌症、征候诸如心力衰竭或任何其它医学病状使用时,是在本领域中所熟知的,并且包括施用组合物,相对于不接受所述组合物的受试者,所述组合物减少受试者医学病状的症状的频率,或延缓其发病。因此,癌症的预防例如包括,例如以统计上和/或临床上显著的量,减少接受预防性治疗的患者群体相对于未治疗对照群体的可检测癌性生长的数量,和/或延缓治疗群体相对于未治疗对照群体的可检测癌性生长的出现。

[0435] 向受试者“施用(administering/administration)”物质、化合物或剂可使用本领域技术人员已知的各种方法中的一种来实施。例如,化合物或剂可通过以下方式施用:静脉

内、动脉内、真皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、经眼部、舌下、口服(通过摄取)、鼻内(通过吸入)、脊柱内、脑内以及透皮(通过吸收,例如,通过皮肤管)。化合物或剂还可适当地通过可再充电或可生物降解聚合物设备或其它为化合物或剂提供延长的、缓慢的或受控的释放的设备(例如贴剂和泵剂)或配制物来引入。施用还可以例如进行一次、多次和/或在一个或多个延长时间段内进行。

[0436] 向受试者施用物质、化合物或剂的适当方法还将取决于例如受试者的年龄和/或身体状况以及化合物或剂的化学和生物特性(例如,溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性以及毒性)。在某些实施方案中,例如通过摄取向受试者口服施用化合物或剂。在某些实施方案中,口服施用化合物或剂在延长释放或缓慢释放的配制物中,或使用用于此缓慢或延长释放的设备来施用。

[0437] 如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗剂的任何形式的施用,使得当先前施用的治疗剂在体内仍然有效时施用第二剂(例如,两种剂在患者中同时有效,其可以包括两种剂的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以在相同的配制物中或在单独的配制物中同时地或依序地施用。因此,接受这种治疗的个体可以受益于不同治疗剂的组合作用。

[0438] 药物或剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是药物或剂当向受试者施用时将具有预期的治疗性作用的量。完全的治疗性作用并不一定通过施用一次剂量而出现,而可能仅在施用一系列剂量之后才出现。因此,可以一次或多次施用来施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者的身材、健康和年龄,以及受治疗的病状(诸如癌症或MDS)的性质和程度。技术人员可以容易地通过常规实验确定给定情况的有效量。

[0439] 如本文所用,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中事件或情形发生的情况以及其中事件或情形不发生的情况。例如,“任选取代的烷基”是指烷基可以被取代以及其中烷基未被取代的情况。

[0440] 应理解,本发明化合物上的取代基和取代模式可由本领域的普通技术人员选择以得到化学稳定的化合物,这些化学稳定的化合物可通过本领域已知的技术以及下文所述的那些方法由容易获得的原材料容易地合成。如果取代基本身被多于一个基团取代,应理解这些多个基团可以处于相同的碳上或处于不同的碳上,只要得到稳定的结构。

[0441] 如本文所用,术语“任选取代的”是指用指定取代基的基团置换给定结构中的一至六个氢基团,所述取代基包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、卤素、烷基、硝基、甲硅烷基、酰基、酰氧基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OC(=O)-烷基、-OP(=O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(=O)(O-烷基)₂。优选地,“任选取代的”是指用上面提到的取代基置换给定结构中的一至四个氢基团。更优选地,一至三个氢基团被上面提到的取代基置换。应理解,取代基可被进一步取代。

[0442] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂族基团,包括但不限于C₁-C₁₀直链烷基基团或C₁-C₁₀支链烷基基团。优选地,“烷基”基团是指C₁-C₆直链烷基基团或C₁-C₆支链烷基基团。最优选地,“烷基”基团是指C₁-C₄直链烷基基团或C₁-C₄支链烷基基团。“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。“烷基”基团可以被任选取代。

[0443] 术语“酰基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(O)-,优选烷基C(O)-表示的基团。

[0444] 术语“酰基氨基”是本领域公认的,并且是指被酰基基团取代的氨基基团,并且可以例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0445] 术语“酰氧基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(O)O-,优选烷基C(O)O-表示的基团。

[0446] 术语“烷氧基”是指连接有氧的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0447] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0448] 术语“烷基”是指饱和脂肪族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在优选的实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有30个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₁₋₃₀,对于支链为C₃₋₃₀),并且更优选为20个或更少。

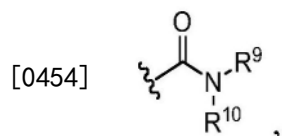
[0449] 此外,在整个说明书、实施例和权利要求书中使用的术语“烷基”旨在包括未取代的和取代的烷基,后者是指在烃主链的一个或多个碳原子上具有替换氢的取代基的烷基部分,包括卤代烷基,诸如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。

[0450] 当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分结合使用时,术语“C_{x-y}”或“C_x-C_y”意指包括在链中含有x至y个碳的基团。C₀烷基表示氢,其中基团在末端位置,如果在内部则为键。例如,C₁₋₆烷基在链中含有1至6个碳原子。

[0451] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

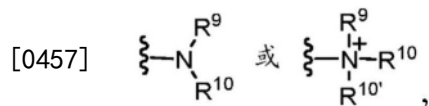
[0452] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可以由通式烷基S-表示。

[0453] 如本文所用,术语“酰胺”是指基团



[0455] 其中R⁹和R¹⁰各自独立地表示氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与其所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0456] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的,并且是指未取代的和取代的胺及其盐,例如,可以由下式表示的部分



[0458] 其中R⁹、R¹⁰和R^{10'}各自独立地表示氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与其所连接的N原子一起构成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

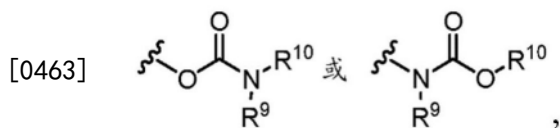
[0459] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0460] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基基团取代的烷基基团。

[0461] 如本文所用,术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团,其中环的每个原子为碳。优选环是5至7元环,更优选6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环体

系,其中两个或更多个碳是两个相邻环共有的,其中至少一个环是芳族的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0462] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的,并且是指以下基团



[0464] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基基团。

[0465] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0466] 术语“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳环。碳环包括双环分子,其中在两个环之间共用一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中每个环与另一个环共用两个相邻原子。稠合碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。在一个示例性实施方案中,芳环(例如苯基)可以与饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。在化合价允许时,饱和双环、不饱和双环和芳族双环的任何组合均包括在碳环的定义中。示例性的“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任何一个或多个位置被取代。

[0467] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0468] 术语“碳酸酯”是本领域公认的,并且是指基团-OC(=O)-。

[0469] 如本文所用,术语“羧基”是指由式-C(=O)H表示的基团。

[0470] 术语“环烷基”包括取代或未取代的非芳族单环结构,优选4至8元环,更优选4至6元环。术语“环烷基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个相邻环所共享,其中至少一个环是环烷基并且取代基(例如,R¹⁰⁰)连接至环烷基环,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、苯并二噁烷、四氢喹啉等。

[0471] 如本文所用,术语“酯”是指基团-C(=O)OR⁹,其中R⁹表示烃基。

[0472] 如本文所用,术语“醚”是指通过氧连接至另一个烃基的烃基。因此,烃基基团的醚取代基可以是烃基-O-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-O-杂环和芳基-O-杂环。醚包括“烷氧基烷基”基团,其可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0473] 如本文所用,术语“卤代”和“卤素”意指卤素,包括氯、氟、溴和碘。

[0474] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0475] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括取代或未取代的芳族单环结构,优选5至7元环,更优选5至6元环,其环结构包含至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环体系,其中两个或更多个碳是两个相邻环共有的,其中至少一个环是杂芳族的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0476] 如本文所用,术语“杂原子”意指除碳或氢外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0477] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指被杂环基团取代的烷基。

[0478] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”是指取代或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构包含至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”还包括具有两个或更多个环的多环体系,其中两个或更多个碳是两个相邻环共有的,其中至少一个环是杂环的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0479] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合的基团,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要为碳的主链,但是可以任选地包含杂原子。因此,出于本申请的目的,诸如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和甚至三氟甲基的基团被认为是烃基,但是诸如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)的取代基不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环、烷基、烯基、炔基以及其组合。

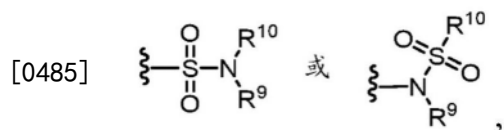
[0480] 如本文所用,术语“羟烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0481] 当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分结合使用时,术语“低级”意指包括其中取代基中有十个或更少原子,优选六个或更少原子的基团。例如,“低级烷基”是指含有十个或更少,优选六个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文所定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论其单独出现还是与其它取代基组合出现,诸如在叙述羟烷基和芳烷基中(在这种情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,不计算芳基内的原子)。

[0482] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个相邻环共用的,例如,环是“稠合环”。多环的每个环可以是取代或未取代的。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

[0483] 术语“硫酸酯”是本领域公认的,并且是指基团-OSO₃H或其药学上可接受的盐。

[0484] 术语“磺酰胺”是本领域公认的,并且是指由以下通式表示的基团



[0486] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基。

[0487] 术语“亚砷”是本领域公认的,并且是指基团-S(O)-。

[0488] 术语“磺酸酯”是本领域公认的,并指基团SO₃H或其药学上可接受的盐。

[0489] 术语“砷”是本领域公认的,并且是指基团-S(O)₂-。

[0490] 术语“取代的”是指在主链的一个或多个碳上具有替换氢的取代基的部分。应理解,“取代”或“被……取代”包括隐含的条件,即这种取代是根据取代原子和取代基的允许化合价,并且所述取代产生稳定的化合物,例如,其不会自发地进行诸如通过重排、环化、消除等的转化。如本文所用,术语“取代的”考虑包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义

方面,可允许的取代基包括有机化合物的非环状的和环状的、支链的和非支链的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。可允许的取代基可以是一个或多个取代基并且对于适当的有机化合物而言是相同或不同的。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的满足杂原子的化合价的任何可允许的取代基。取代基可以包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、磺酰胺基、亚磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适,在烃链上取代的部分本身可以被取代。

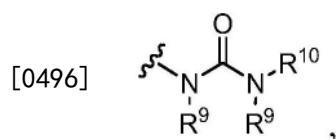
[0491] 如本文所用,术语“硫代烷基”是指被硫醇基团取代的烷基。

[0492] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团 $-C(O)SR^9$ 或 $-SC(O)R^9$

[0493] 其中 R^9 表示烷基。

[0494] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧被硫替换。

[0495] 术语“脲”是本领域公认的并且可以由以下通式表示



[0497] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烷基。

[0498] 如本文所用,术语“调节”包括抑制或压制功能或活性(诸如细胞增殖)以及增强功能或活性。

[0499] 短语“药学上可接受的”是本领域公认的。在某些实施方案中,所述术语包括在合理医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织相接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的组合物、赋形剂、助剂、聚合物以及其它材料和/或剂型。

[0500] “药学上可接受的盐”或“盐”在本文中用于是指适用于治疗患者或与患者的治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0501] 如本文所用,术语“药学上可接受的酸加成盐”意指由式I表示的任何碱化合物的任何无毒的有机或无机盐。形成适合盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸以及金属盐,诸如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成适合盐的说明性有机酸包括一元羧酸、二元羧酸和三元羧酸,诸如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸和水杨酸以及磺酸,诸如对甲苯磺酸和甲磺酸。可以形成一元酸盐或二元酸盐,并且此类盐可以呈水合形式、溶剂化形式或基本上无水形式存在。通常,式I的化合物的酸加成盐更易溶于水和各种亲水性有机溶剂,并且与其游离碱形式相比,通常表现出更高的熔点。合适的盐的选择是本领域技术人员已知的。可以使用其它非药学上可接受的盐,例如草酸盐,例如,用于分离供实验室使用的式I化合物,或用于随后转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0502] 如本文所用的术语“药学上可接受的碱加成盐”意指由式I表示的任何酸化合物或其任何中间体的任何无毒的有机或无机碱加成盐。形成适合盐的说明性无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成合适的盐的例示性有机碱包

括脂族、脂环族或芳族有机胺,诸如甲胺、三甲胺和甲基吡啶或氨。适当盐的选择将对本领域的技术人员是已知的。

[0503] 可用于本公开的方法和组合物的许多化合物在其结构中具有至少一个立构中心。这个立构中心可以R或S构型存在,所述R和S符号根据Pure Appli.Chem. (1976), 45, 11-30中所描述的规则来使用。本公开考虑所有立体异构形式,诸如化合物、盐、前药或其混合物的对映异构体和非对映异构体形式(包括立体异构体的所有可能的混合物)。参见例如W0 01/062726。

[0504] 此外,某些含有烯基的化合物可以作为Z(同侧)或E(异侧)异构体存在。在每种情况下,本公开包括混合物和单独的个别异构体两者。

[0505] 一些化合物也可以作为互变异构形式存在。尽管未在本文所描述的式中明确指示,但此类形式意图包括在本公开的范围內。

[0506] “前药”或“药学上可接受的前药”是指在施用之后在宿主中被代谢(例如水解或氧化)以形成本公开的化合物(例如式I化合物)的化合物。前药的典型实例包括在活性化合物的官能部分上具有生物不稳定或可裂解(保护)基团的化合物。前药包括可以被氧化、还原、胺化、脱胺化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水解、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化或脱磷酸化以产生活性化合物的化合物。使用酯或氨基磷酸酯作为生物不稳定或可裂解(保护)基团的前药的实例公开于美国专利6,875,751、7,585,851和7,964,580中,其公开内容通过引用并入本文。本公开的前药被代谢以产生式I化合物。本公开在其范围内包括本文所描述的化合物的前药。例如,在“Design of Prodrugs”Ed.H.Bundgaard,Elsevier,1985中描述了合适前药的选择和制备的常规程序。

[0507] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指可用于配制用于医学或治疗性用途的药物的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体助滤剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0508] 如本文所用,术语“溶解度的对数”、“LogS”或“logS”在本领域中用于定量化合物的水溶性。化合物的水溶性显著地影响其吸收和分布特性。低溶解度通常伴随着不良吸收。LogS值是以摩尔/升为单位测量的溶解度的单位剥离对数(以10为底数)。

[0509] 如本文所用,短语“表达水平”是指表达产物在样品中的表达水平和/或普遍性。例如,蛋白质的表达水平可通过对组织样品(例如多个细胞)染色并测量蛋白质在组织的一个或多个细胞(优选多个细胞)或整个组织样品中的普遍性(即,发生率)和/或水平来测量。

[0510] 实施例

[0511] 现在已经大体上描述了本发明,参考以下实施例将更容易理解本发明,包括所述实施例仅出于说明本发明的某些方面和实施方案的目的并且不旨在限制本发明。

[0512] 与本公开相关的示例性方法和化合物可参见例如美国专利号10/160,753、09/732,095、10/758,518、已公布的美国专利申请号:20210290628、待审的美国申请号:17/680,995以及PCT申请号W022/031330和US21/59668;其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0513] 实施例1:本公开的示例性抗体

[0514] 表1描述了本公开的示例性抗体、相关来源信息、在实施例2和3的方案中使用的推荐稀释水平、以及关于在本公开的某些实施方案中观察到的表达模式的评论。

	抗体	公司	目录号	建议稀释度	注解
[0515]	IRAK4	细胞信号转导	4363	1:100	3种表达模式: 无染色、核和/或细胞质
	p-IRAK1 T387	Abcam	ab112042	1:200	3种表达模式: 无染色、核和/或细胞质
	MYD88	Abcam	ab133739	1:300	3种表达模式: 无染色、核和/或细胞质
	NF-κB	Abcam	ab86299	1:200	3种表达模式: 无染色
[0516]	p-p65 S536				、核和/或细胞质
	NF-κB p-p50 S337	Santa Cruz	sc-271908	1:300	3种表达模式: 无染色、核和/或细胞质
	CD34	Abcam	ab81289	1:200	膜/细胞质表达
	CD117	细胞信号转导	37805	1:100	膜/细胞质表达
	FLT3	Abcam	ab263452	1:100	膜/细胞质表达

[0517] 实施例2:确定NF-κBp-p50或NF-κBp-p65表达的示例性方法

[0518] 使用福尔马林固定、石蜡包埋的人扁桃体和淋巴瘤切片。将组织切片(5μm)脱石蜡,并在90-100℃下在柠檬酸盐缓冲液中进行抗原修复10-40分钟。将切片在1%过氧化氢酶中培育10分钟以淬灭内源性组织过氧化物酶。接着将组织切片与一级NF-κB p-p50特异性抗体(稀释度1:300)一起在4℃下培育约16小时。一级NF-κB p-p50特异性抗体使用来自Santa Cruz Biotechnology的NF-κB p-p50(S337),sc-271908。

[0519] 根据制造商的方案,使用标准EnVision+System-HRP试剂盒(DAKO,Carpinteria,CA)对载玻片进行染色。使用二氨基联苯胺作为显色过氧化物酶底物进行免疫组织化学反应,并用苏木精对载玻片进行复染。阴性对照样品包括用非免疫IgG1(Dako)替换一抗。

[0520] 在NF-κB p-p50 Ab的1:100稀释度下,在人扁桃体和淋巴瘤样品中观察到具有低背景染色的靶分子的特异性染色(图12C)。具体而言,在用50mg QD(2例,肿瘤消退)、50mg BID(1例)、200BID(1例,肿瘤消退)和400BID(2例)治疗的所有6例SD病例中发现了NF-κB p-p50的核和/或细胞质表达。8例PD患者中有7例未检测到NF-κB p-p50的表达,包括接受50mg QD(1例)、100mg QD(1例)、100mg BID(3例)、200mg BID(1例)和400BID(1例)治疗的患者。观察到肿瘤活检中NF-κB p-p50的表达与用化合物1治疗的NHL患者的SD之间存在统计学显著相关性($p<0.05$)。对化合物1治疗前后收集的成对肿瘤活检样品(3例)中NF-κB p-p50表达的分析显示,从化合物1治疗的NHL患者获得的肿瘤中NF-κB p-p50表达显著下调。体外实验表明,NF-κB p-p50在用临床相关浓度的化合物1治疗的3D淋巴瘤类器官中的表达。我们的结果支持进一步开发NF-κB p-p50作为IRAK4抑制剂的潜在预测和药效学生物标志物。

[0521] 总之,NF-κB p-p50的表达可作为生物标志物来预测NHL患者响应于IRAK4修饰化合物治疗的SD。NF-κB p-p50选择策略可用于未来的临床试验,以确定最有可能对IRAK4修饰化合物与化学疗法或靶向治疗剂组合的治疗有反应的NHL患者。

[0522] 实施例3:用于评估FFPE(福尔马林固定石蜡包埋)AML骨髓凝块样品中抗体表达的示例性单一IHC染色方案

[0523] 将组织切片在二甲苯中重复脱蜡三次,每次5分钟。将脱蜡的组织切片在100%乙醇中洗涤两次,每次5分钟,并进一步在95%乙醇中洗涤5分钟。将所得切片在自来水中洗涤5分钟。将洗涤过的组织切片在双内源性过氧化物酶阻断剂(Dako Envision,K4065)中培育10分钟,然后在自来水中再次洗涤5分钟。

[0524] 将载玻片放在容器中,并用柠檬酸盐缓冲液(目录号C9999-1000ML,Millipore Sigma)覆盖,在微波炉中加热,同时保持足够量的柠檬酸盐缓冲液以完全覆盖载玻片。随后使载玻片在环境温度下的缓冲液中冷却。将载玻片在1X洗涤缓冲液(Envision Flex洗涤缓冲液,Agilent,K800721-2)中重复洗涤三次,每次5分钟。

[0525] 将载玻片与一抗(从表1所列的抗体中选择)一起在加湿室中在4℃下培育过夜。将包含一抗的培育载玻片在洗涤缓冲液中洗涤三次,每次5分钟。将标记聚合物-HRP溶液(DAKO EnVision+System-HRP)应用于载玻片,并在室温下培育载玻片30分钟。将所得载玻片在磷酸盐缓冲盐水中洗涤三次,每次5分钟。通过将1mL底物缓冲液与20μL液体DAB+色原(DAB+=DAKO EnVision Dual Link System-HRP,目录号K4065)混合来制备底物-色原溶液。将所得的底物-色原溶液应用于制备的组织切片以进行染色5分钟。随后将载玻片在自来水中洗涤5分钟以停止染色。将洗涤的载玻片用新过滤的梅耶苏木精(Mayer's hematoxylin)复染5秒,并在自来水中清洗10分钟。将载玻片用100%乙醇重复洗涤三次,每次5分钟,并放入二甲苯中5秒,然后安装并用玻璃盖玻片覆盖。

[0526] 实施例4:化合物1在WM中的性能

[0527] 患者是其它方面健康的男性,年龄为49岁,主诉严重疲劳。常规实验室值得注意的是红细胞沉降率升高和贫血;因此,他被转诊至血液科/肿瘤科。进一步的检查显示在血清蛋白电泳上的IgM λ -蛋白和骨髓细胞过多,伴有三系造血和非典型淋巴浆细胞浸润,这与WM一致。CT扫描未显示淋巴肿大或肝脾肿大。

[0528] 由于有症状性血细胞减少和深度疲劳,推荐治疗。在2005年至2007年之间,患者接受每周375mg/m² IV的利妥昔单抗诱导并持续8周,然后每3个月维持利妥昔单抗并持续8个剂量,实现了非常良好的部分缓解。他在大约4年的时间里表现良好,此时其疾病进展,并且他发展了复发的症状性贫血以及涉及手和脚的新的1级感觉周围神经病变。在2011年6月至9月之间,用利妥昔单抗对他进行了再治疗,实现了病情稳定,在此期间IgM数值从1476mg/dL增加到2042mg/dL,并且症状没有改善。2011年11月,重复骨髓活检示出90%的细胞性骨髓,其中WM占细胞结构的20%,IgM λ 浆细胞占细胞结构的5%-10%,细胞遗传学正常,网状蛋白染色没有增加,以及痕量的可染色铁。此时,CT扫描没有淋巴肿大或器官肿大。到2012年12月,他的血清IgM增加到3380mg/dL,IgM λ -蛋白为2.37g/dL。他被转诊到三级护理中心以进行进一步治疗,其中推荐进行诱导化疗,之后进行自体干细胞移植。在2013年初,他接受了2个周期的利妥昔单抗、环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松(R-CyBorD),实现了部分缓解(PR),IgM降低至1285mg/dL并且m-蛋白降低至0.88g/dL。然后在2013年6月,患者接受了利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷化学动员和干细胞收集,之后他的IgM和m-蛋白保持不变。移植前施用2个周期的苯达莫司汀和利妥昔单抗(BR)进一步减少细胞,这加深了患者的部分反应(IgM 454mg/dL,m-蛋白0.30g/dL)。在2013年10月,他进行了利用BEAM调理(卡

莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)的自体干细胞移植而没有并发症,并且实现了非常好的部分反应(VGPR),其中移植后IgM最低点为135mg/dL,并且m-蛋白仅在2014年1月可通过免疫固定检测到。

[0529] 该患者保持无症状超过4年,在此期间m-蛋白和IgM缓慢增加。到2017年年中,他开始感到疲劳加剧。2017年11月,骨髓评估显示正常细胞性骨髓,其中30%涉及WM和正常细胞遗传学。下一代测序揭示了亚克隆群体中的R1065S突变以及MYD88 L265P突变和TET2突变。没有CXCR4基因组改变的证据。到2018年年底,他的疲劳已开始干扰他进行日常活动的的能力,因此再次推荐治疗。讨论了若干选择,包括临床试验和护理标准布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)疗法。鉴于他的临床病史、当前症状、已知的突变情况和个人偏好,将他招募到新型口服IRAK4抑制剂(化合物1)在患有复发或难治性B细胞恶性肿瘤的患者中的1期、剂量递增研究中(NCT03328078)。

[0530] 2018年12月的基线测试包括骨髓活检,其示出5%-10%涉及WM,m蛋白为1.66g/dL、IgM为2,801mg/dL,并且计算机断层扫描未发现病理性淋巴结肿大或肝脾肿大。每个周期获得定量免疫球蛋白和血清蛋白电泳以确定对治疗的反应(图1)。

[0531] 患者以第一剂量水平50mg开始治疗。他很好地耐受了治疗而没有不良事件。在前六个21天周期期间,他的m-蛋白缓慢但稳定地趋于下降至1.55g/dL,并且IgM最初在前2个周期期间从2801mg/dL增加至2866mg/dL,然后在第6个周期的第1天下降至2639mg/dL(图1)。使用标准3+3设计,随后的剂量水平,100mg口服一日两次,按照方案被清除。考虑到没有显著毒性的反应证据,患者是从2019年4月的第7个周期的第1天开始递增至100mg口服一日两次的候选者。在第7个周期和第8个周期期间,他持续病情稳定(SD),其中IgM和m-蛋白呈下降趋势,没有毒性的证据,因此成为从2019年5月的第9个周期第1天开始递增至下一个清除剂量水平200mg口服一日两次的候选者。在200mg一日两次的剂量递增之前,他的基线IgM为2245mg/dL并且m-蛋白为1.37g/dL。他的疲劳基线症状轻微改善但持续存在。在200mg口服一日两次的剂量水平下,他继续享受肿瘤标志物的看起来剂量依赖性减少,并且到2019年夏天他的疲劳已经完全消除。他报告了其生活质量的显著改善,疲劳消除,并恢复了他由于WM相关症状而在过去2年不能进行的严格的日常锻炼计划。在2019年8月,他被发现有无症状的2级肌酸磷酸激酶(CPK)升高,大量的检查和体检没有发现任何问题。他降低了他的锻炼计划的强度,并且无症状的CPK升高完全消除,而不需要化合物1剂量延迟或减少。在第15个周期至第20个周期期间,当处于200mg口服一日两次的剂量时,患者的IgM稳定在1500mg/dL左右并且m-蛋白稳定在0.9g/dL附近。基于在较高剂量水平下演变的安全性数据,患者从2020年1月第20个周期开始递增至300mg口服一日两次。他再次经历了看起来剂量依赖性的反应加速,而没有明显的毒性,并且在第22个周期的第1天实现PR(m-蛋白0.68g/dL,IgM 1241mg/dL)。他继续服用化合物1,300mg口服一日两次。

[0532] WM的治疗涉及靶向与MYD88和CXCR-4的已知突变相关的途径。先前的研究已示出IRAK4在信号级联放大中的作用,该信号级联放大通过与MYD88形成复合物来参与促炎性细胞因子的刺激作用。因此,IRAK4是调节免疫反应的必要组分,并且在复合物的任一部分具有功能障碍的那些可导致免疫缺陷或免疫失调。随着IRAK4抑制剂的添加,在IRAK4和MYD88之间形成强缔合,并且与IRAK-1形成弱缔合,因此减少IRAK1的泛素化,最终导致IL-1诱导的信号传导和细胞因子产生减少。

[0533] 通过抑制IRAK4,化合物1阻止NF- κ B激活,从而导致炎性细胞因子产生减少和潜在的抗肿瘤、免疫调节和抗炎效果。临床前研究还表明,化合物1影响TLR/IL1R信号传导,这可阻止自身免疫性病症中的炎性过程。

[0534] 该患者良好耐受了用化合物1的连续口服治疗接近18个月。他的肿瘤负荷一直以剂量依赖性方式缩小,根据第6届WM反应标准国际研讨会,达到部分反应状态(PR) (图1)。患者的生活质量随着疲劳的消除而自基线得到改善,甚至允许他进行疾病发作之前享受的剧烈体育锻炼。然而,这导致CK的间歇性无症状2级升高,这通过适度锻炼消除,而不需要保持或减少化合物1暴露。

[0535] 实施例5:化合物1在DLBCL、FL、HGBL、WM、LPL、MZL和MCL中的性能

[0536] 研究设计和方法

[0537] I期试验化合物1是利用3+3设计的剂量递增试验。七个给药群组包括在21天周期中每日连续口服单一疗法的50mg和100mg QD以及50mg、100mg、200mg、300mg或400mg BID。目标包括安全性和耐受性(主要)、pk/pd和早期功效(次要)以及生物标志物相关性(探索性)。已经招募了31名患有耐药性或难治性晚期NHL的患者。患者群体的详细信息在下表2中示出。

[0538] 表2-不良作用的概述

[0539]	特征和设置	总体 (N=31)
	男性, n(%)	26 (80)
	女性, 人数(%)	5 (16)
	年龄, 中位数年龄(范围)	69 (40-75)
	组织学, n (%)	
[0540]	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)	14 (45)
	转化的滤泡性淋巴瘤(t-FL/DLBCL)*	6 (19)
	华氏巨球蛋白血症(WM)	4 (13)
	其它淋巴瘤**	4 (13)
	先前疗法	
	先前方案数[中位数(范围)]	4 (1-8)
	依鲁替尼抑制剂, n (%)	6 (19)
	CAR-T, n (%)	5 (16)
	ASCT	7(23)

[0541] *根据局部病理学报告的高级别复合低-高级别疾病

[0542] **包括淋巴浆细胞 (n=2)、套细胞 (n=2)、边缘区 (n=2)、高级MYC-BCL₆ (n=1)

[0543] 结果

[0544] 化合物1被良好耐受。八名患者以400mg一日两次的最高剂量水平暴露；5名DLT可评价的患者中的2名患者患有3级横纹肌溶解症(DLT)，没有并发症，并且在治疗中断和水化/镇痛治疗之后可逆--随后均分别以200mg一日两次或300mg一日两次的较低剂量继续治疗。六名患者良好地耐受300mg一日两次而无DLT。大多数非血液学TEAE为1级或2级并且可管理，包括腹泻、呕吐、疲劳、呼吸困难和肌痛。轻度/中度、中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症；在200mg一日两次和400mg一日两次范围内的剂量水平下，在18名患者中仅4名患者具有3级联合发作但没有并发症(表3)。没有毒性死亡。药代动力学示出有利的特征，其中暴露时的剂量成比例增加。在细胞因子减少方面示出类似的药效动力学变化。治疗持续时间在<1个月和18+个月的范围内，具有持续的疾病控制。28名可评价的患者中有八名患者经历了总体肿瘤负荷从基线降低 $\geq 20\%$ ，剂量越高下降越多(表5)。持续PR的WM患者接受了患者体内剂量递增，并且具有剂量/反应关系和非常良好的治疗耐受性(图20)。将示出IRAK4的下游药效动力学标志物和包括细胞来源的分子特征。

[0545] 表3-不良作用的概述

不良反应	200 mg BID (n=5)		300 mg BID (n=6) (%)		400 mg BID (n=8) (%)	
	所有等级(%)	3级或4级(%)	所有等级(%)	3级或4级(%)	所有等级(%)	3级或4级(%)
腹泻	20	0	40	0	25	0
恶心	20	0	17	0	50	0
呕吐	20	0	20	20	25	0
便秘	20	0	0	0	20	0
上呼吸道感染	40	20	0	0	12.5	0
咳嗽	40	0	0	0	0	0
肌痛	40	0	0	0	37.5	0
疲劳	40	0	0	0	50	0
水肿	25	0	0	0	0	0
头痛	20	0	0	0	12.5	0
头晕	0	0	0	0	25	0
失眠	20	0	0	0	12.5	0
呼吸困难	20	0	0	0	12.5	12.5
周围感觉神经病变	0	0	0	0	25	0
背痛	20	0	0	0	12.5	0
肌肉乏力	20	20	0	0	12.5	0
横纹肌溶解症	0	0	0	0	25	25
脱水	20	0	0	0	12.5	0

[0547] 表4-不良血液学作用的概述

		化合物 1 200 mg BID N=5		化合物 1 300 mg BID N=6		化合物 1 400 mg BID N=8	
[0548]		所有等级 n (%) [E]	3 级或更高 n (%) [E]	所有等级 n (%) [E]	3 级或更高 n (%) [E]	所有等级 n (%) [E]	3 级或更高 n (%) [E]
	中性粒细胞减少症	2 (40.0) [3]	2(40.0) [2]	1 (16.7) [5]	1 (16.7) [1]	2 (25.0) [3]	0
[0549]	贫血	1 (20.0) [1]	0	2 (33.3) [3]	0	1 (12.5) [1]	1 (12.5) [1]
	血小板减少症	0	0	0	0	1 (12.5) [2]	1 (12.5) [2]

[0550] 表5-反应概述

NHL 亚型	初始剂量水平	最终剂量水平	肿瘤减少
DLBCL (转化的 MZL)	50 mg qd	50 mg qd	24%
FL	50 mg qd	50 mg qd	35%
FL	100 mg qd	50 mg qd	49%
[0551] 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%

[0552] 概括地说,化合物1展示出良好的安全性和耐受性、期望的药代动力学特性和初步临床活性。

[0553] 实施例6:化合物1在AML和MDS中的性能

[0554] 研究设计和方法

[0555] 这是在患有AML或高风险MDS的成年患者中进行口服施用的化合物1单一疗法的单臂剂量递增1期研究(NCT04278768)。该研究分2部分进行:初始剂量递增和剂量扩展阶段。起始剂量水平为200mg,一日两次,其被确定为安全的,能够实现相关水平的药物暴露以及在NHL研究中展示出生物活性和临床功效的迹象。三名患有AML或MDS的患者将以指定剂量

招募。如果前3名患者在第一个周期期间均不经历DLT,则可将患者招募到300mg一日两次的下一个更高剂量水平直至建立安全且有效的RP2D。

[0556] 预期该研究招募大约18名患者以建立初始RP2D。安全性群体将包括在研究中接受任何剂量的化合物1的所有患者,并且功效群体将包括具有有效基线和基线后疾病评估并且接受至少一个剂量的研究药物的患者。化合物1的每个治疗周期长度将为28天,并且在不存在毒性或疾病进展的情况下重复。

[0557] 主要的研究纳入和排除标准如下:在至少6个周期的低甲基化剂[HMA]或早期进展证据之后,基于研究者或高/极高风险复发/难治性MDS (IPSS-R标准)的评估,在至少一次标准治疗(包括化疗、再诱导治疗或干细胞移植)后的复发或难治性AML (原发性或继发性,包括治疗相关的)。排除被诊断患有急性早幼粒细胞白血病 (APL, M3)、CML爆发期、在第一剂量化合物1的60天内同种异体造血干细胞移植 (A11o-HSCT),或者在开始化合物1之前需要持续上调免疫抑制药物的临床上显著的移植物抗宿主病 (GVHD) 的患者。

[0558] 主要目的是基于安全性和耐受性、DLT和PK/PD结果来确定化合物1在患有AML和高风险MDS的患者中的最大耐受剂量 (MTD) 和推荐的2期剂量 (RP2D)。

[0559] 结果

[0560] 所有初始患者都完成了第1周期,其中骨髓母细胞减少,包括若干骨髓完全反应。

[0561] 群组1 (200mg一日两次;周期持续时间4周)

[0562] 3名患有hr-MDS的患者;全部正在进行治疗(目前2个周期-4个周期)。第1周期无DLT。

[0563] 1名对于Gr剂量减少C2。3名头晕。

[0564] 群组2 (300mg一日两次)

[0565] 4名患者 (3名AML, 1名hr-MDS), 全部正在进行治疗(目前1个周期-2个周期)。前3名患者中无DLT)。

[0566] 群组3开放 (400mg一日两次)

[0567] 开放募集。

[0568] 实施例7: 化合物1在复发或难治性血液恶性肿瘤中的性能

[0569] 研究设计和方法

[0570] 这是在患有复发或难治性血液恶性肿瘤的成年患者中口服施用化合物1与依鲁替尼的组合的试验。(NCT03328078)。其具有2个部分:初始剂量递增阶段(部分A2)和4个群组的扩展部分。在3x3剂量递增设计中,化合物1的起始口服剂量将为200mg BID,每日施用。同时,患者每日接受相应NHL亚型的标记剂量的依鲁替尼 (560mg或420mg)。如果耐受良好,则化合物1的剂量将递增至300mg BID。目标包括安全性/耐受性、药代动力学、初步功效评估和探索性生物标志物相关性。一旦确定针对组合剂量的推荐的2期剂量 (RP2D), 扩展阶段(部分B)就将评估化合物1和依鲁替尼组合的功效 (CR/ORR率/持续时间)、安全性/耐受性、群体PK和生物标志物相关性。部分B将包含四个群组,其包括:1-MZL、2-DLBCL、3-CNSL和具有适应性依鲁替尼耐药性的4-NHL (篮设计)。

[0571] 群组1-3必须未使用BTK抑制剂。后一群体应已接受依鲁替尼单一疗法并对其产生反应(无原发性耐药性)。一旦他们发展出适应性、继发性耐药性并示出肿瘤进展,就将给予依鲁替尼和化合物1的组合。(≤3周的依鲁替尼疗法的短暂间隔是可接受的。) 该群组将包括

具有依鲁替尼批准或NCCN推荐的适应症的患者:MCL、MZL、CLL/SLL、WM/LPL、PCNSL (NCCN列出)。

[0572] 主要目标:与历史数据相比在群组1-3中客观反应改善的初步功效信号鉴定,并且通过示出先前进展后的客观反应来展示出群组4中的耐药性逆转。

[0573] 在部分A2中至多大约18名患者的估计样品量是基于用于剂量递增的标准3+3研究设计。当与依鲁替尼联合施用时,确切的患者数将通过建立化合物1的最大耐受剂量(MTD)和推荐的2期剂量(RP2D)所需的群组数来确定。对于部分B剂量扩展,在4个NHL群组的每一个群组中招募至多46名患者。安全性群体将包括在研究中接受任何剂量的化合物1与依鲁替尼的组合的所有患者,并且功效群体将包括具有有效基线和基线后疾病评估并且接受至少一个剂量的研究组合药物的患者。安全性观察和测量包括药物暴露、AE、安全性实验室测试、生命体征、体检、ECG和ECOG表现状态。化合物1的每个治疗周期长度将为21天,并且在不存在毒性或肿瘤进展的情况下重复,并且依鲁替尼将按照标签给药。

[0574] 联合疗法剂量递增的部分A2的主要研究纳入和排除标准如下:根据WHO 2016分类,经组织病理学确认的B细胞NHL的诊断。符合条件的NHL亚型包括滤泡性淋巴瘤、MZL、套细胞淋巴瘤、DLBCL(包括腿部、睾丸或NOS类型的结外淋巴瘤)、CLL/SLL、原发性或继发性CNS淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症/LPL。患有套细胞淋巴瘤、MZL、WM/LPL或CLL/SLL的患者应当满足需要治疗他们的疾病的临床标准。将排除在开始研究前7天内通过NCI CTCAE v 4.03测定,由先前抗癌疗法引起的急性或慢性毒性(除脱发外)的存在尚未消除至≤1级的患者。

[0575] 研究治疗的终点是确定口服化合物1与依鲁替尼组合的安全性和耐受性、DLT、MTD和RP2D,次要终点是评估用化合物1与依鲁替尼的组合治疗后的客观反应率(ORR)、持续反应率(DOR)DCR、PFS和OS。

[0576] 实施例8:化合物1在自身免疫性疾病中的性能

[0577] 在以50mg开始的剂量递增研究中,将向患有自身免疫性疾病(例如移植物抗宿主病)的受试者施用化合物1。化合物1的功效将通过本领域普通技术人员已知的方法来测定。

[0578] 实施例9:用化合物1示例性处理OCL-LY10和TF-1细胞

[0579] OCL-LY10和TF-1细胞用不同浓度的3 μ M和10 μ M化合物1处理。处理后48小时,获得细胞裂解物。定量蛋白质样品浓度,并将等量的20 μ g全蛋白质提取物加载至SDS-聚丙烯酰胺凝胶的每个孔中。细胞提取物通过10% SDS-PAGE分离,转移至硝酸纤维素膜上,并按指示进行探测。以下抗体用于免疫印迹分析:NF- κ B p-p50S337(Santa Cruz Biotechnology)和b-肌动蛋白(Cell Signaling Technology)。NF- κ B p-p50 S337的表达在化合物1处理的OCL-Ly10和TF-1细胞系中下调。

[0580] 以引用的方式并入

[0581] 本文中所提及的所有公布和专利都特此以引用的方式整体并入,如同每个个别公布或专利具体地且个别地被指示为以引用的方式并入。在有冲突的情况下,将以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0582] 等效方案

[0583] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是以上说明书是说明性的,并非限制性的。在阅读本说明书和所附权利要求书后,本发明的许多变化对本领域技术人员来说将

变得显而易见。本发明的完整范围应该通过参考权利要求书连同其等效物的完整范围,以及本说明书连同此类变化方案来确定。

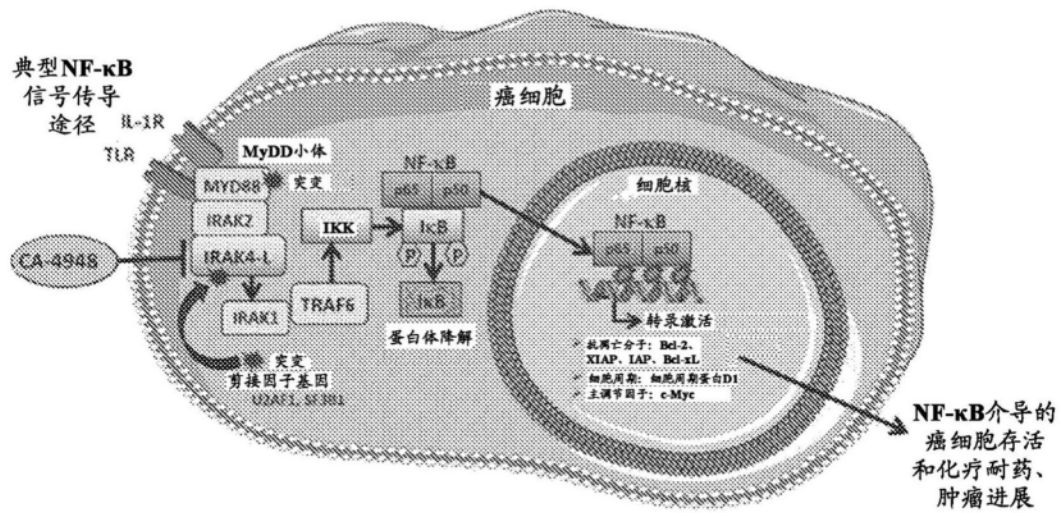


图1

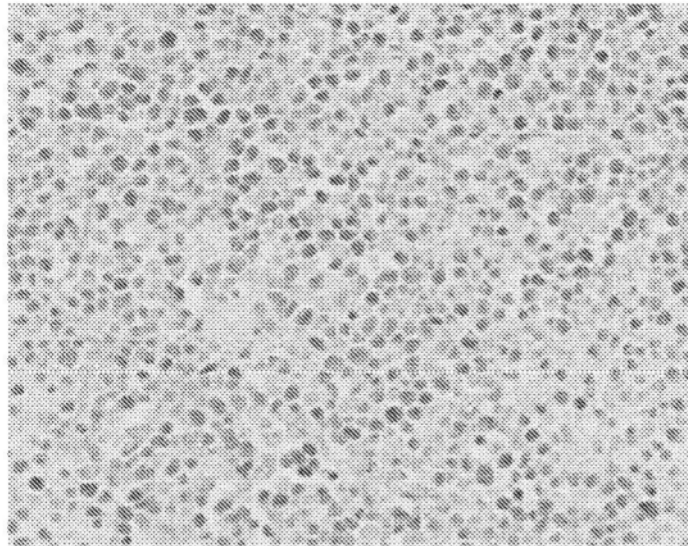


图2A

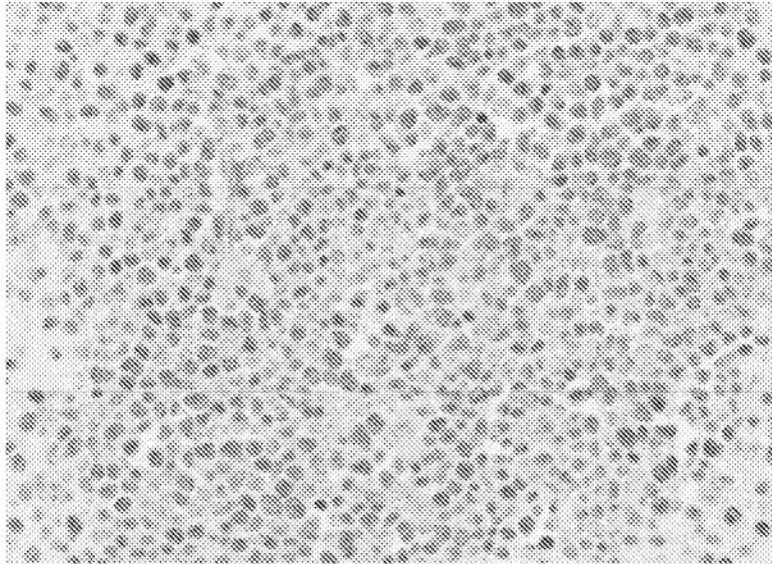


图2B

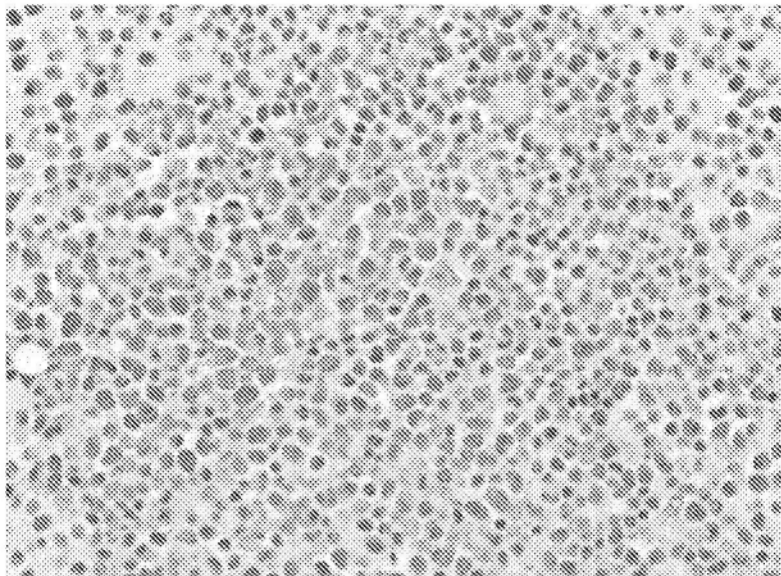


图2C

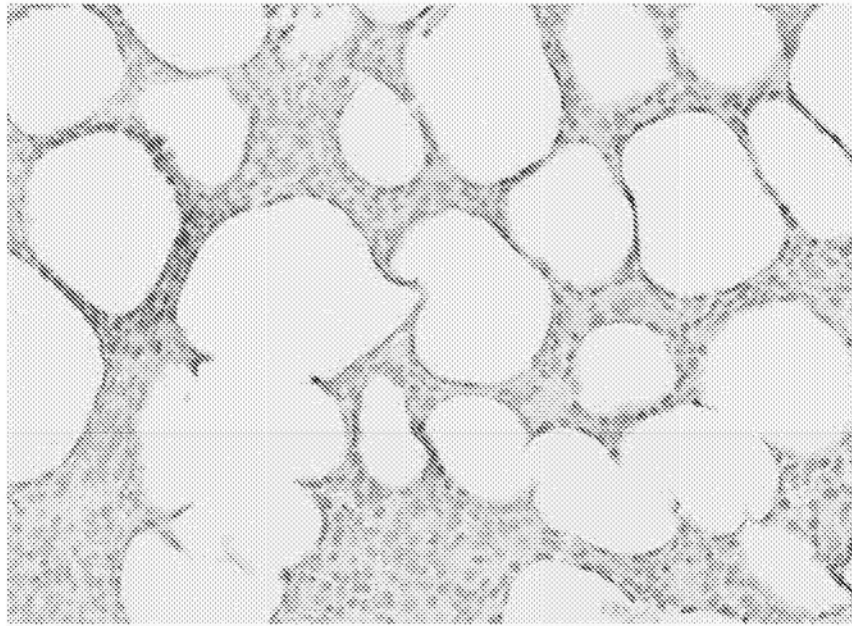


图3A

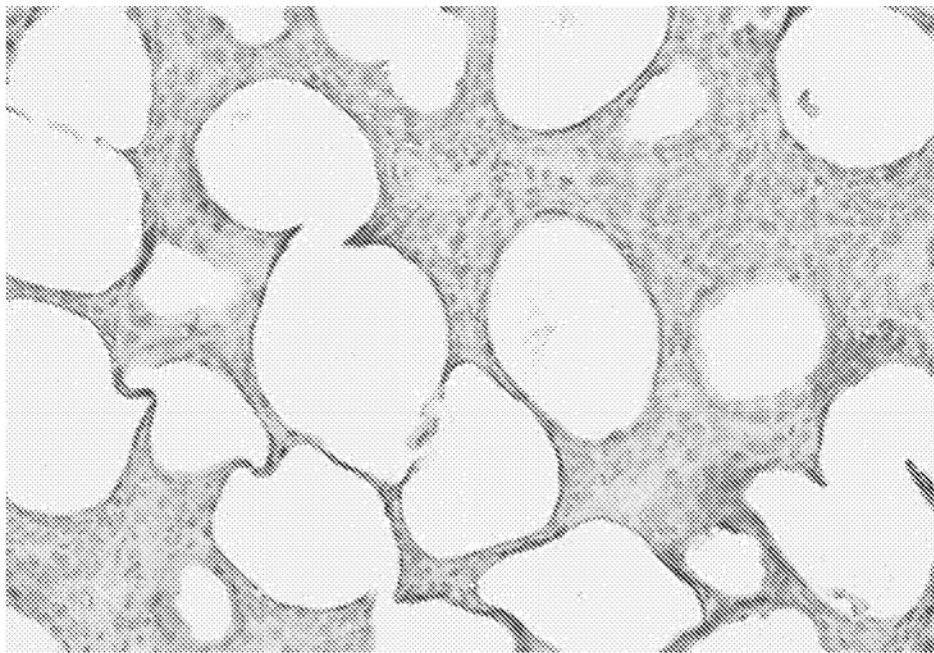


图3B

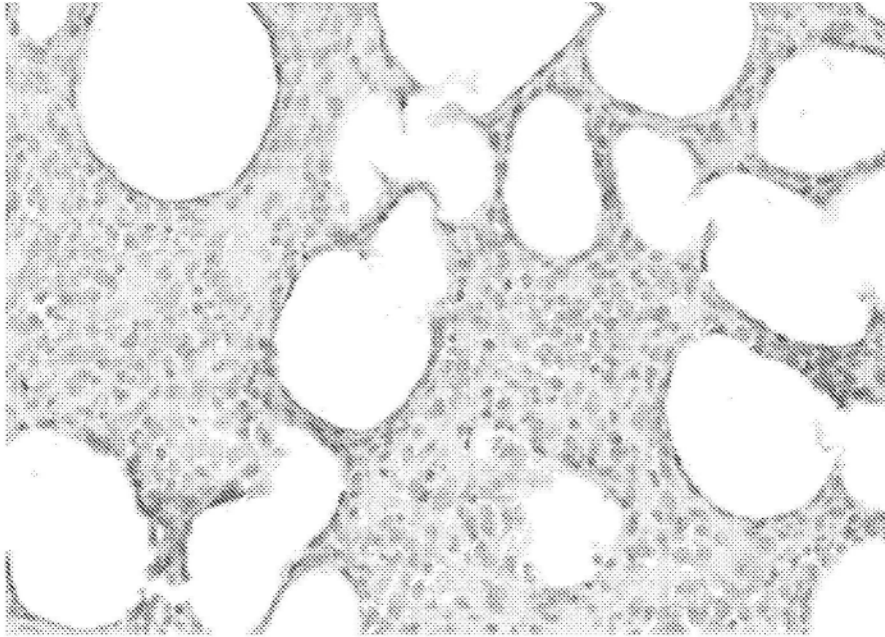


图3C

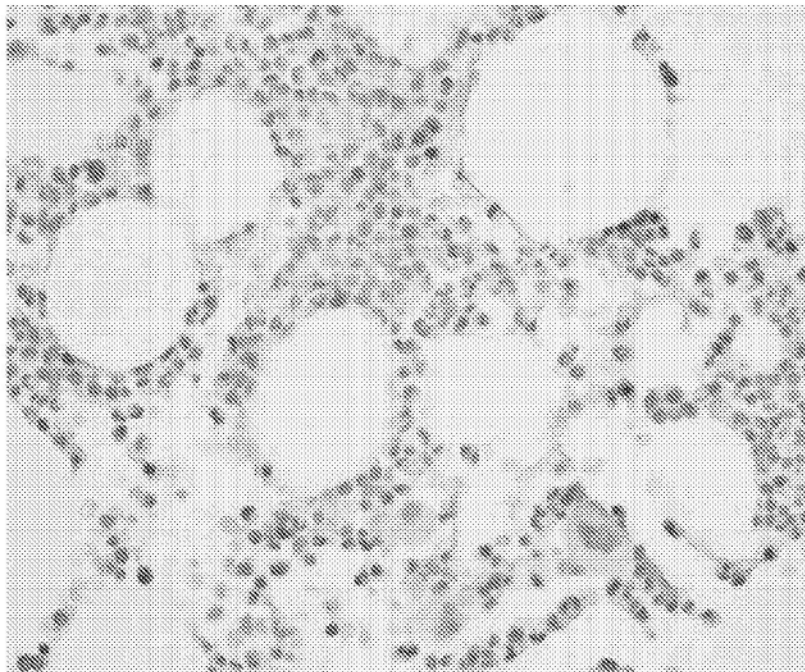


图4A

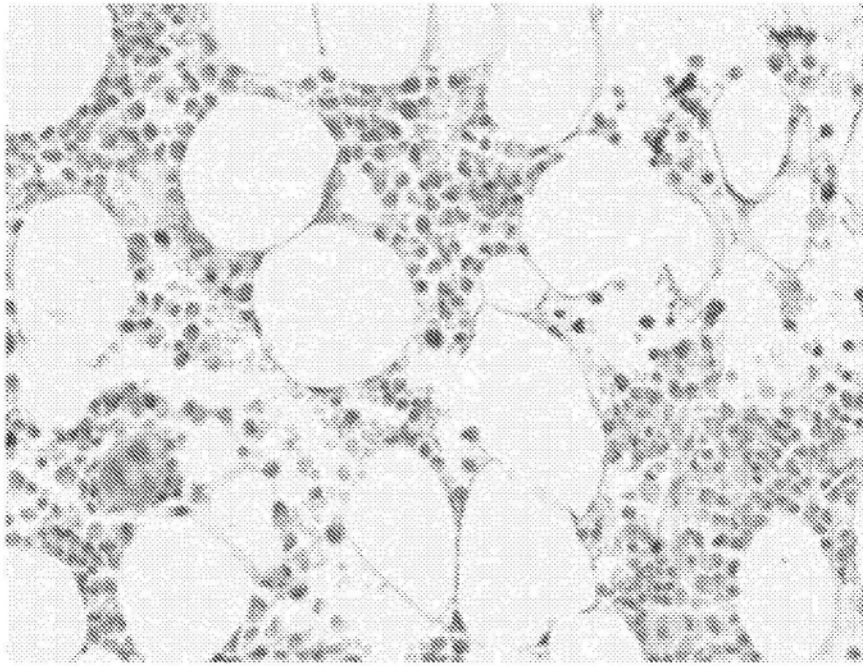


图4B

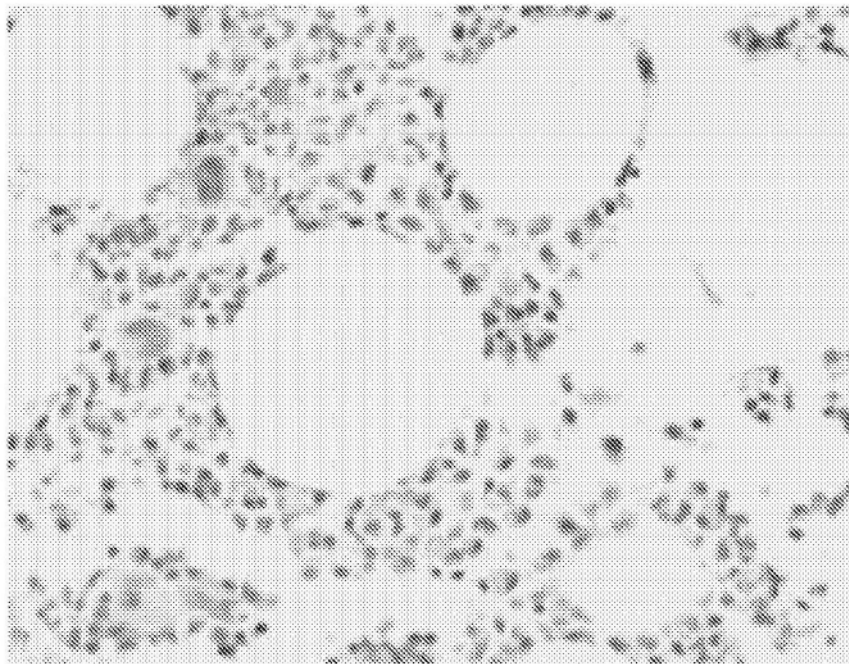


图4C

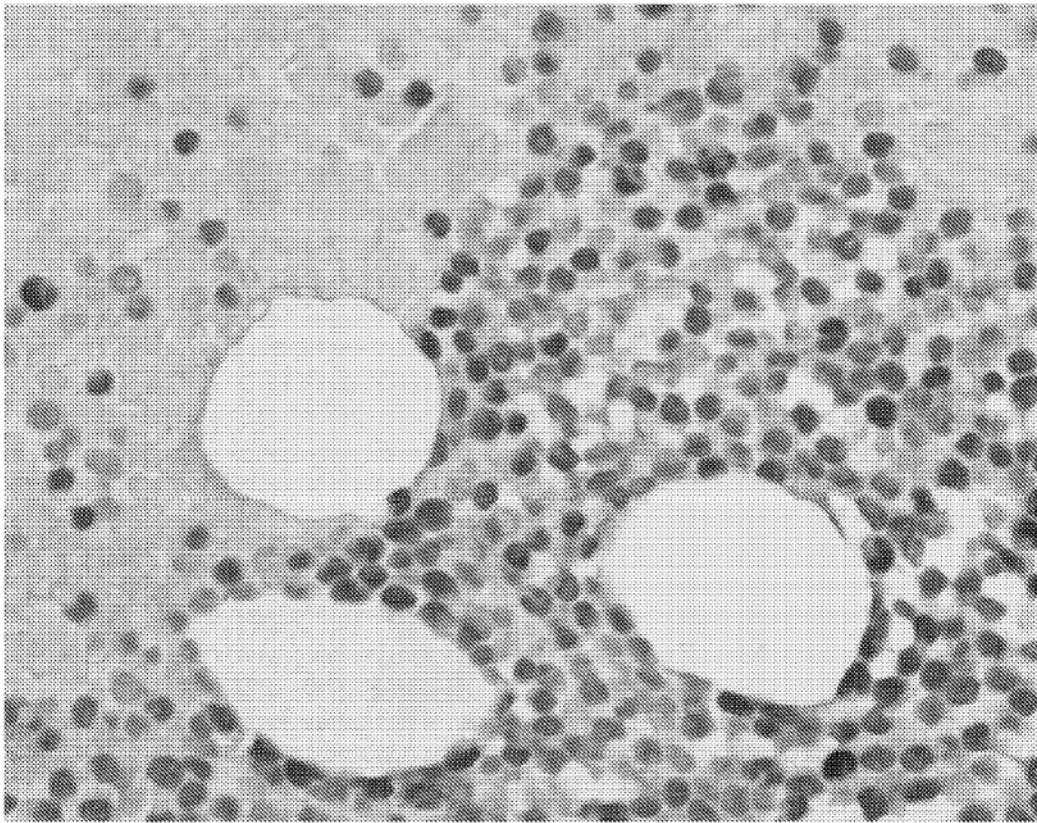


图5A

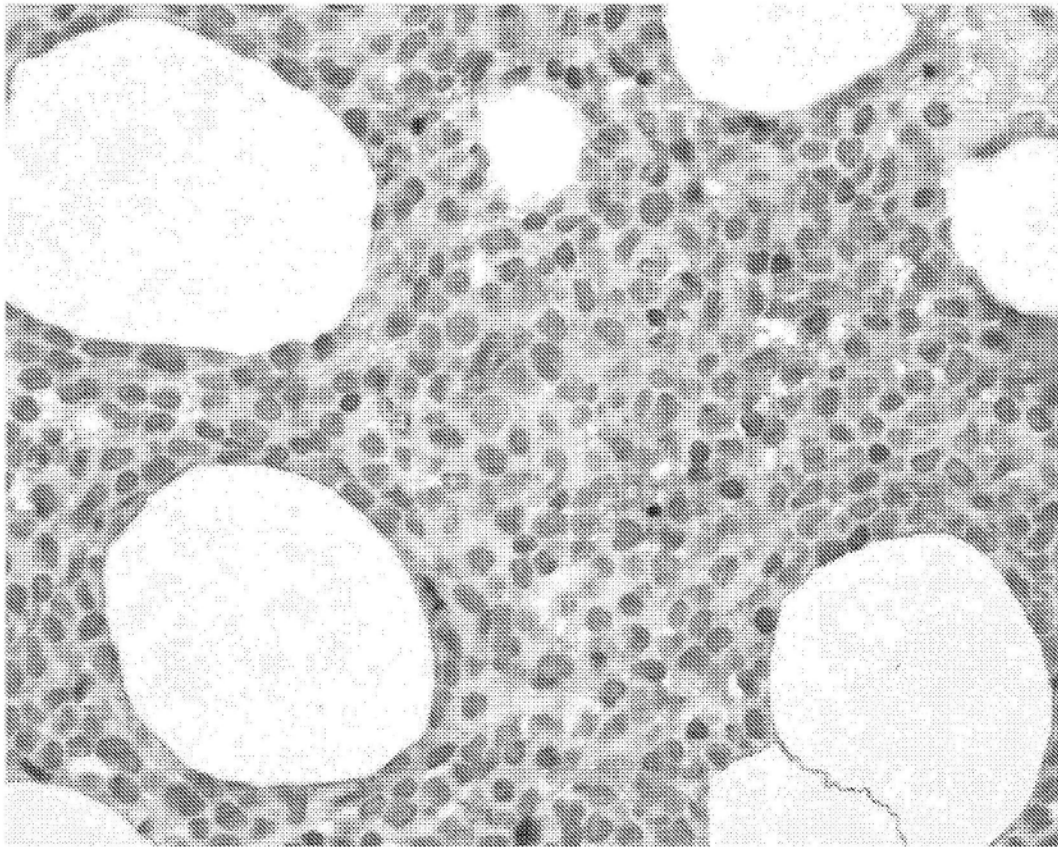


图5B

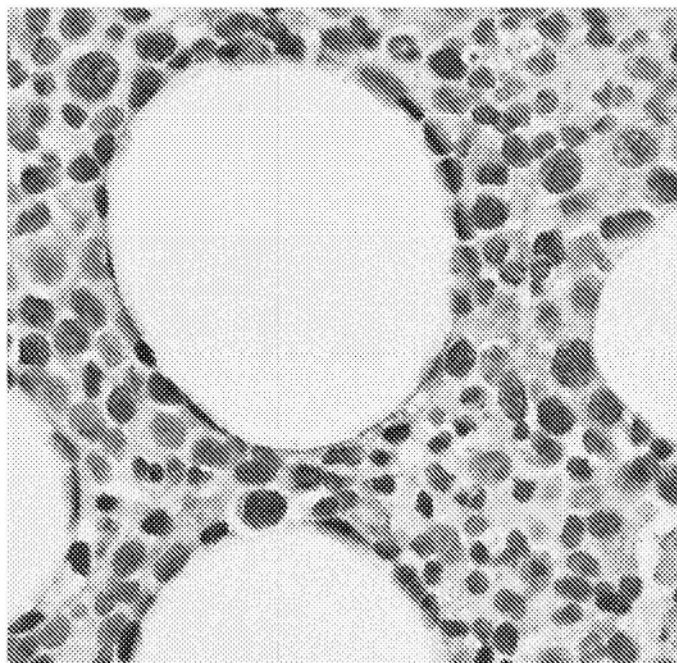


图6A

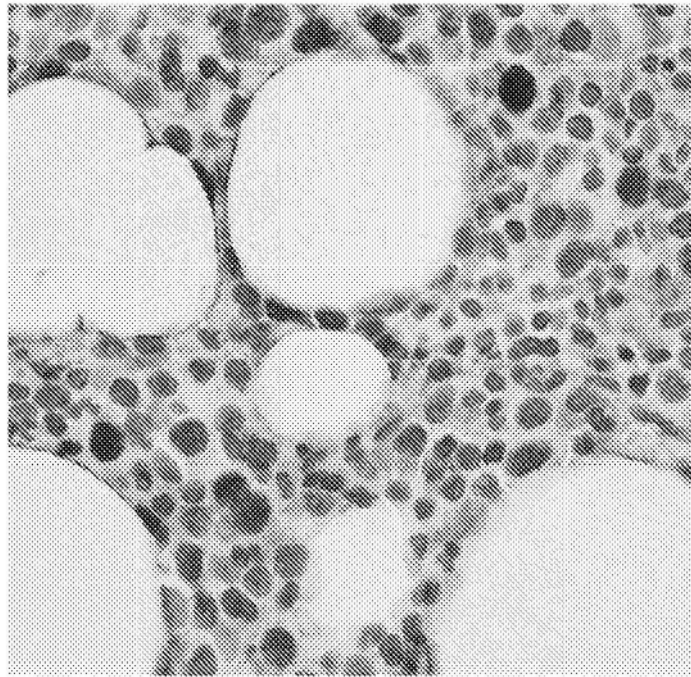


图6B

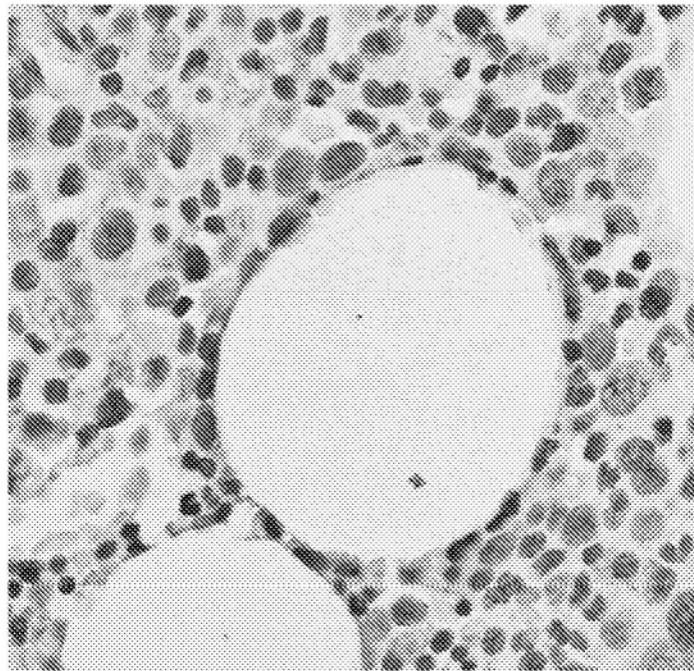


图6C

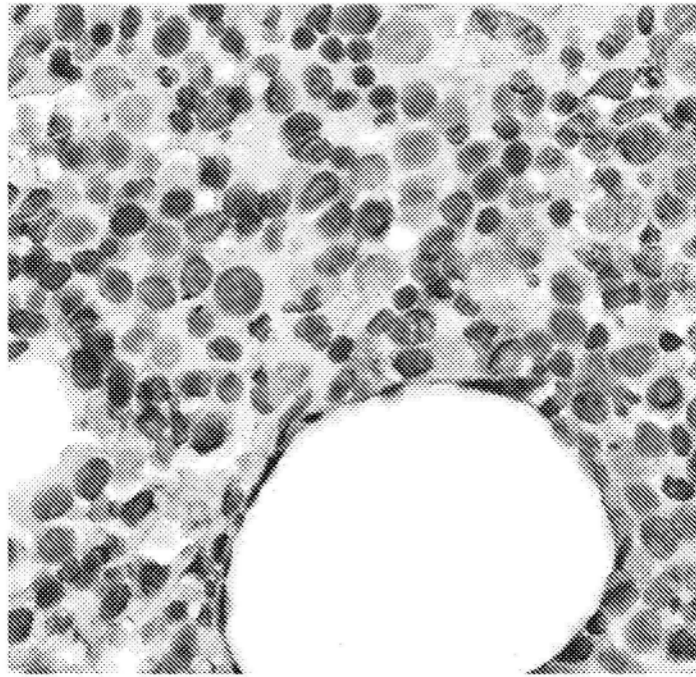


图6D

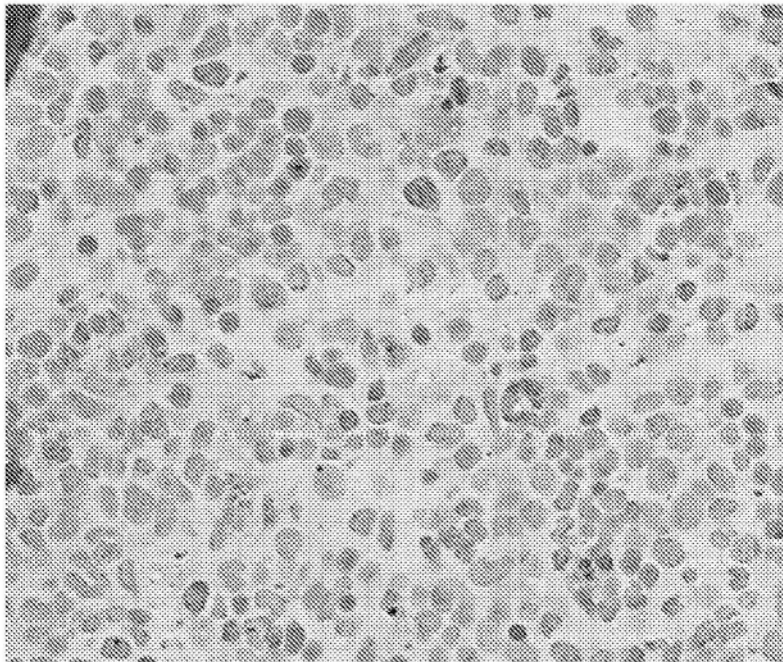


图7A

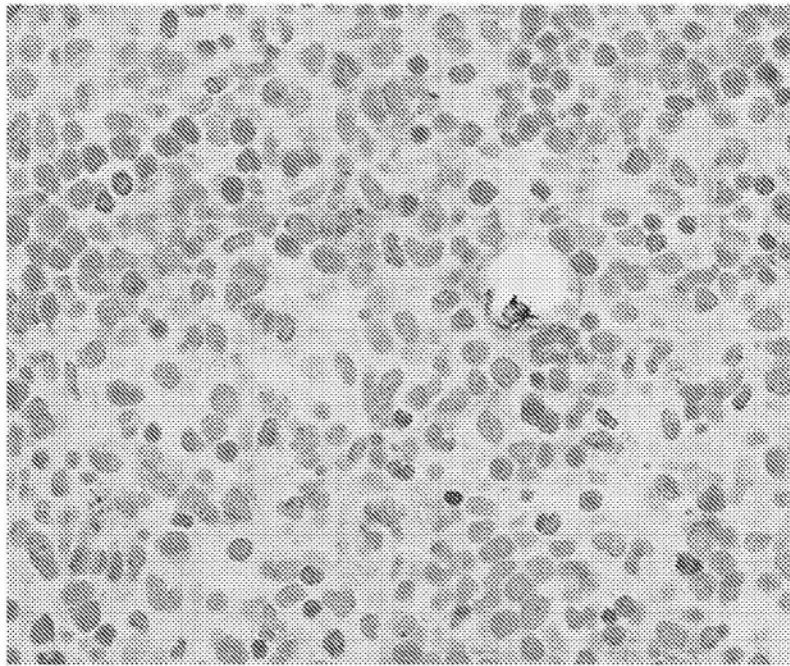


图7B

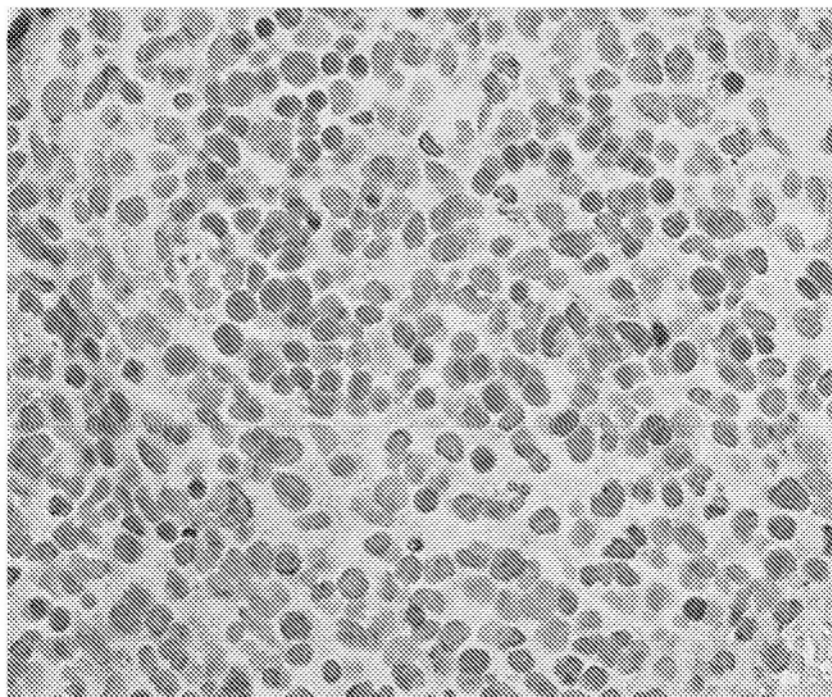


图7C

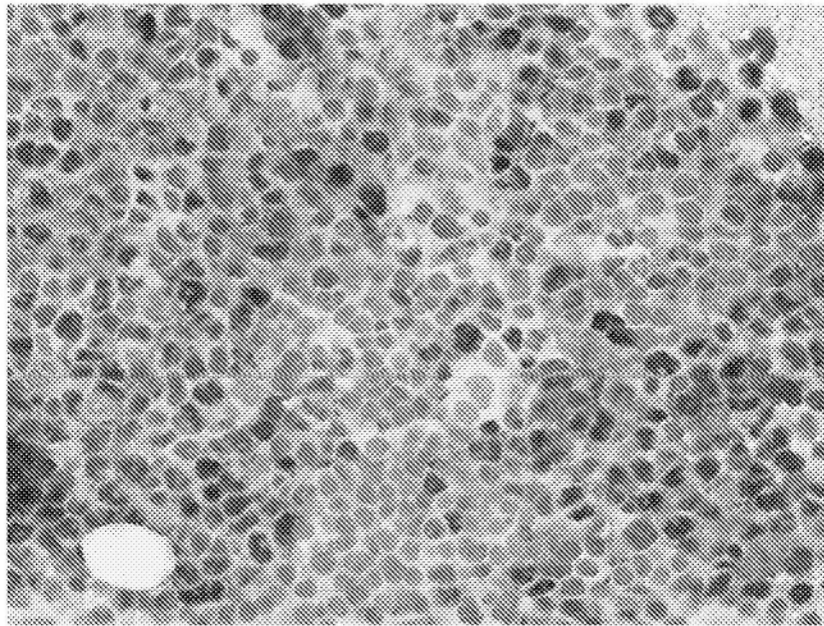


图8A

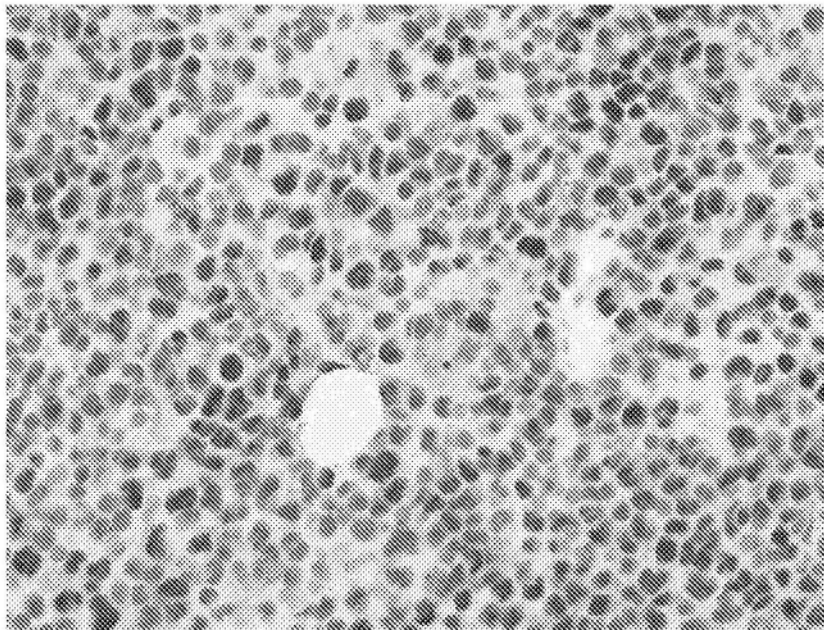


图8B

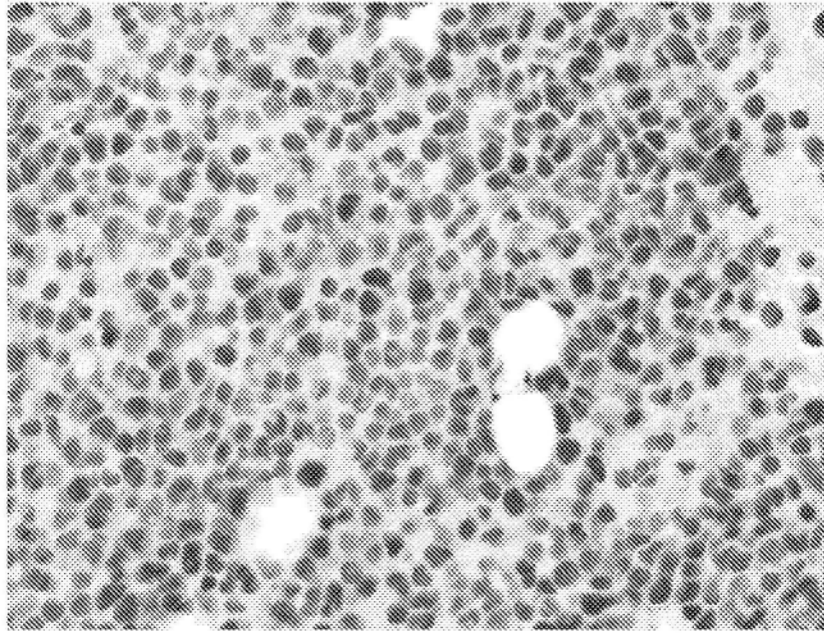


图8C

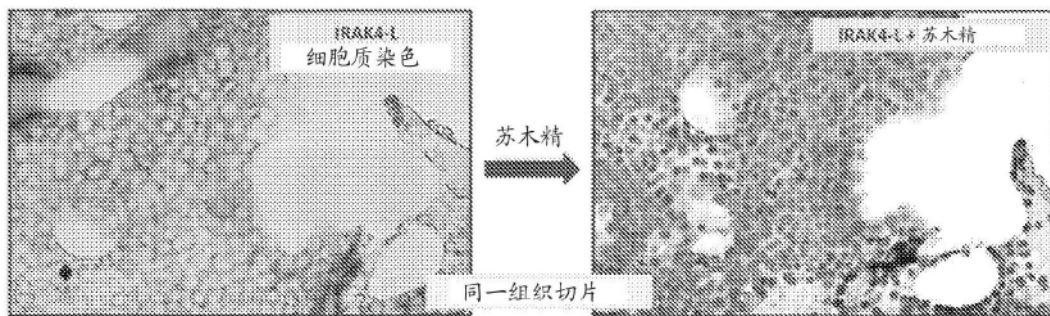


图9

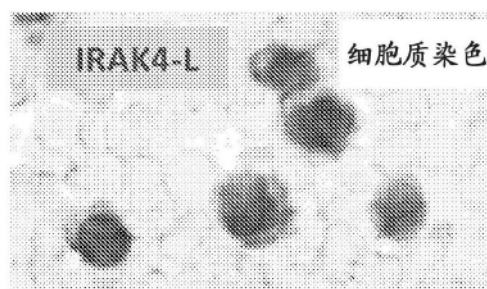


图10A



图10B

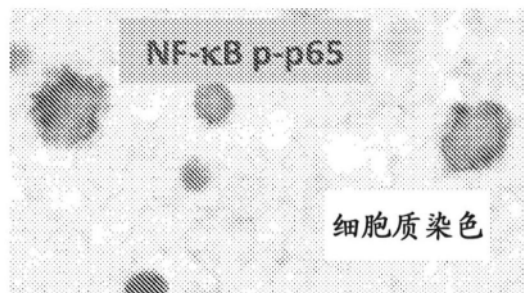
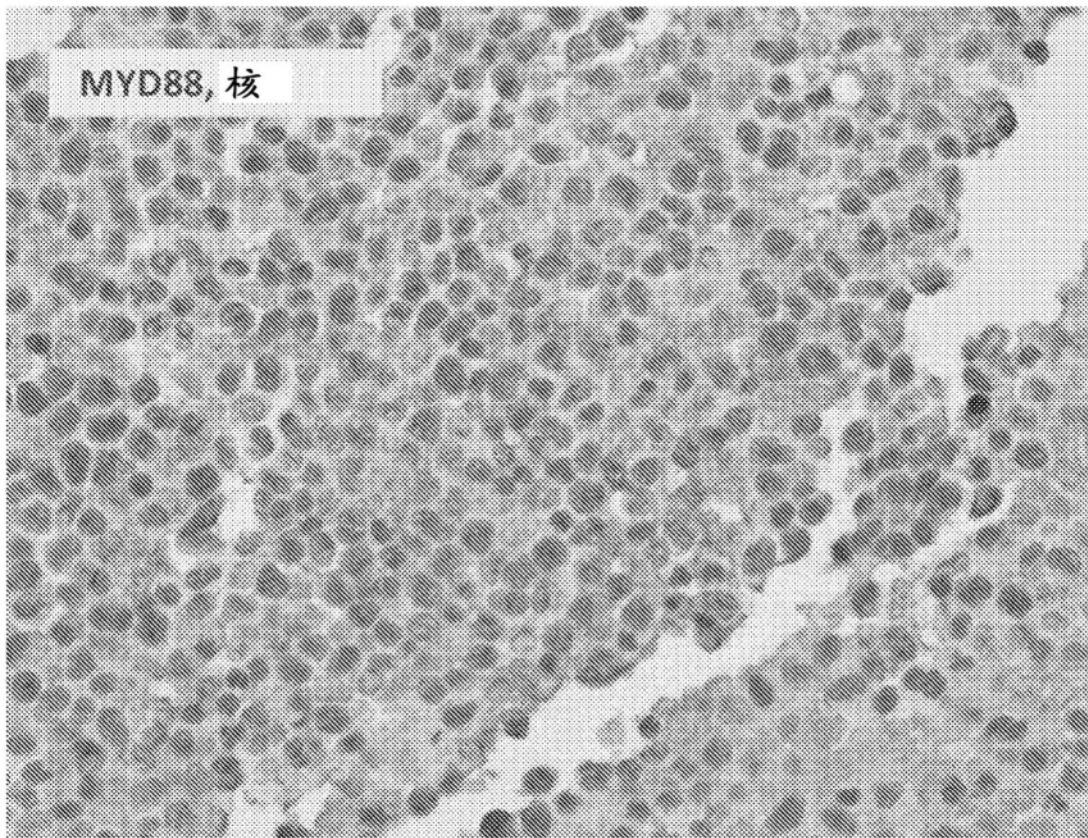
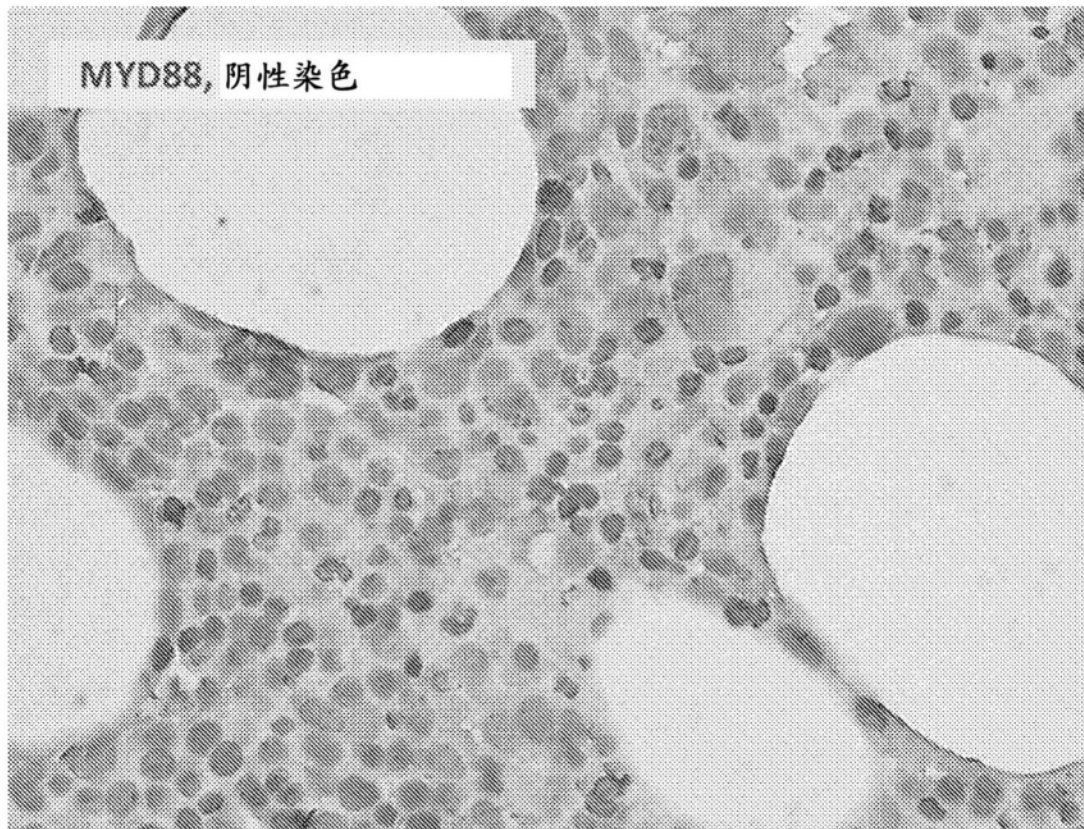


图10C



病例**AML3**: IRAK4阳性(核)、NF- κ B p-p50阳性(核)、
NF- κ B p-p65阳性(核)

图11A



病例**AML5**: IRAK4阴性、NF- κ B p-p50阴性、
NF- κ B p-p65阴性

图11B

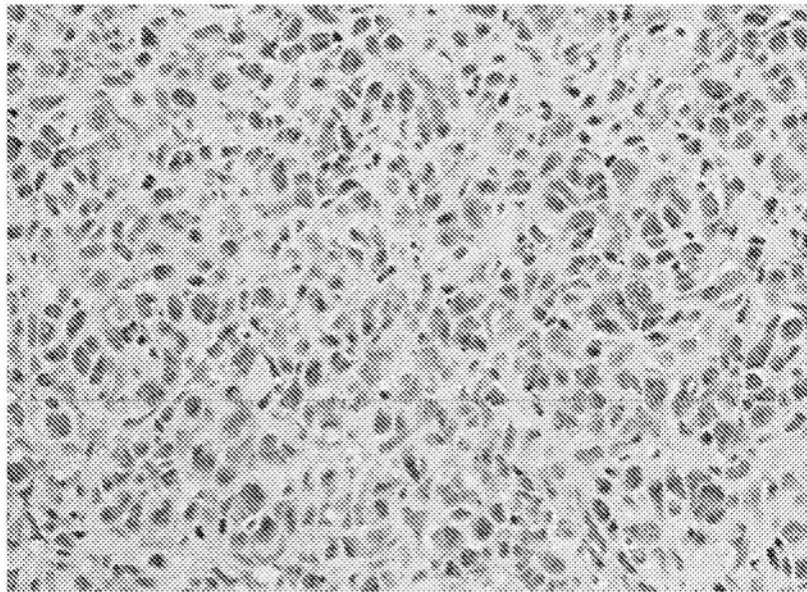


图12A

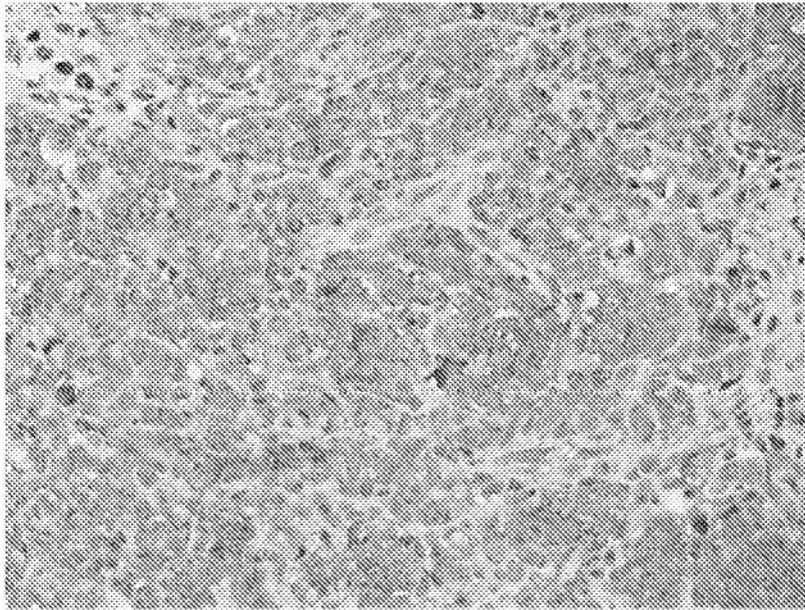


图12B

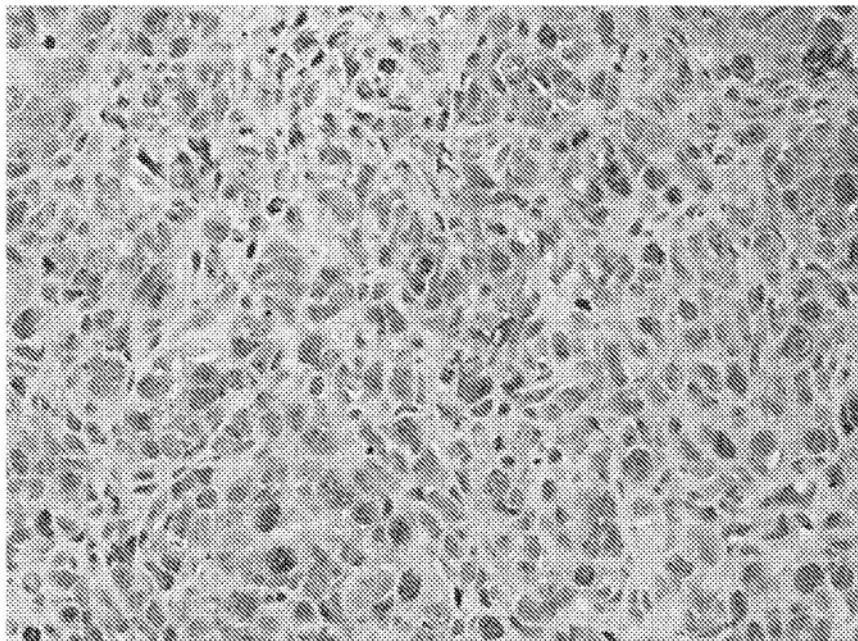


图12C

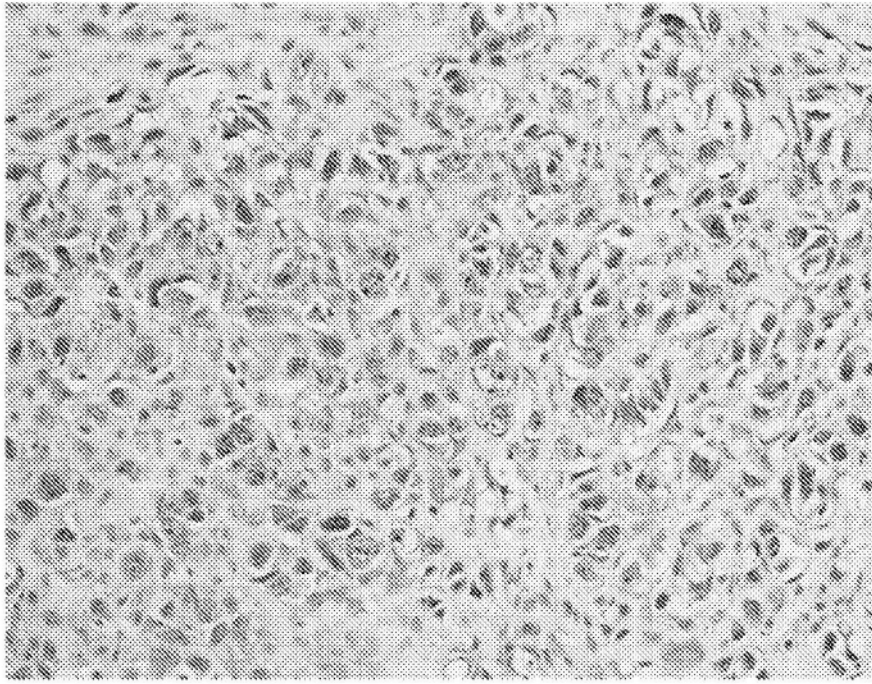
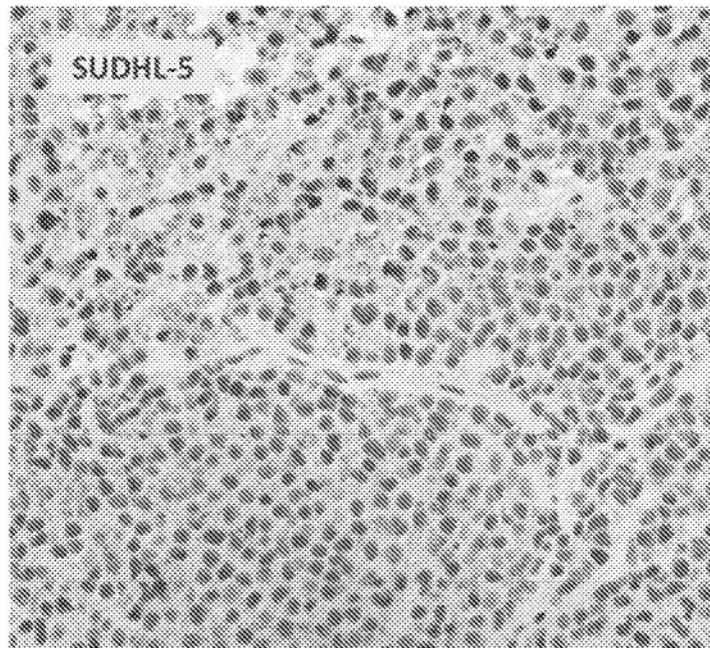
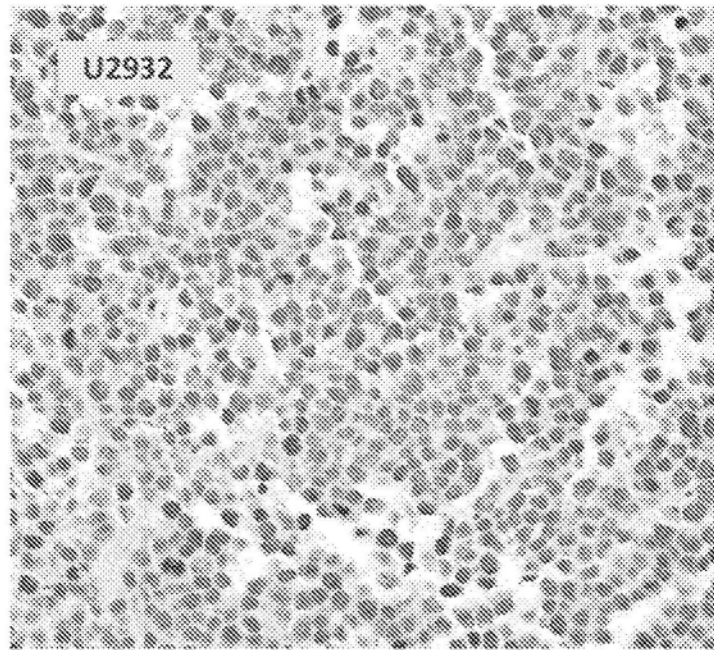


图12D



核表达

图13A



细胞质表达

图13B

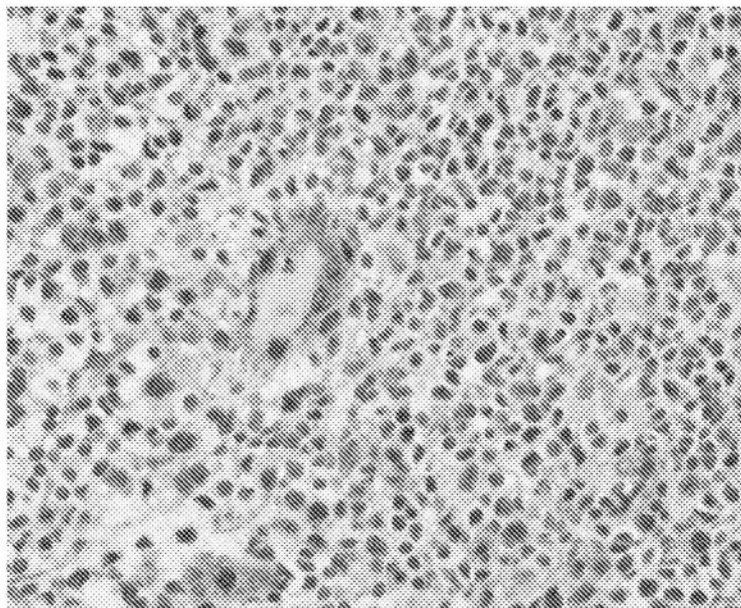


图14A

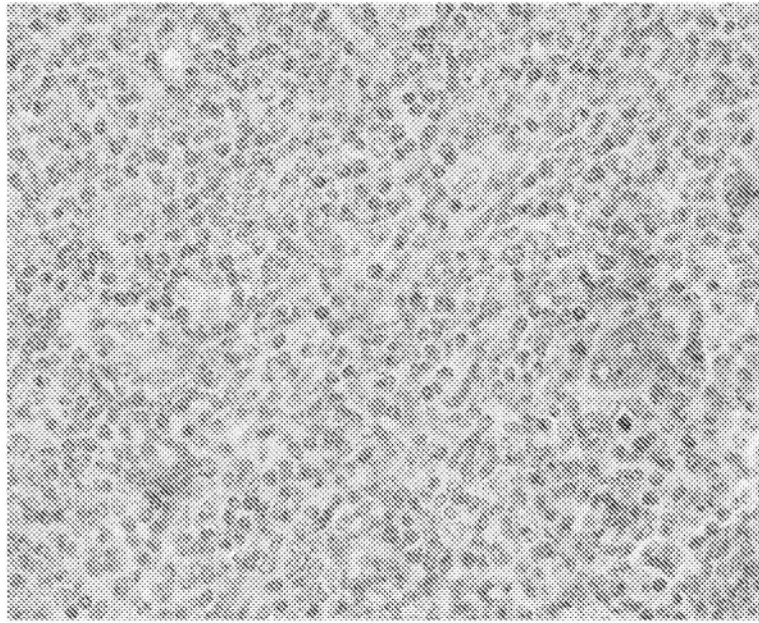
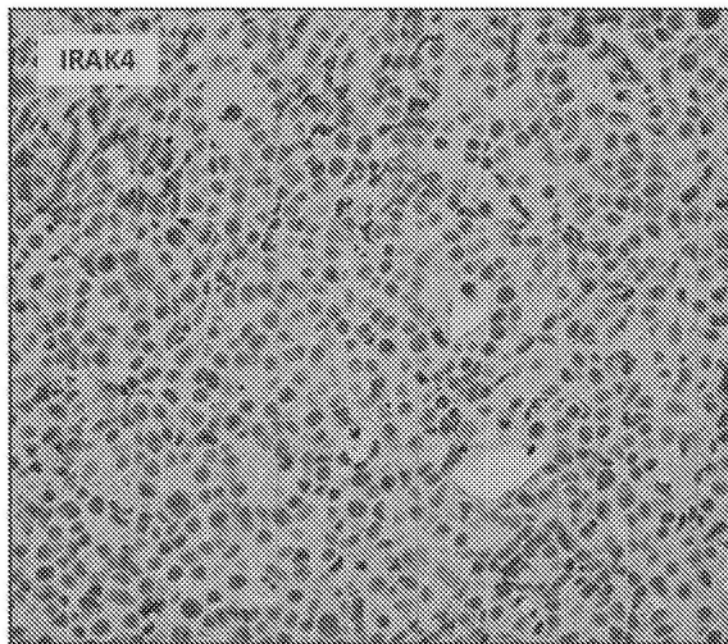
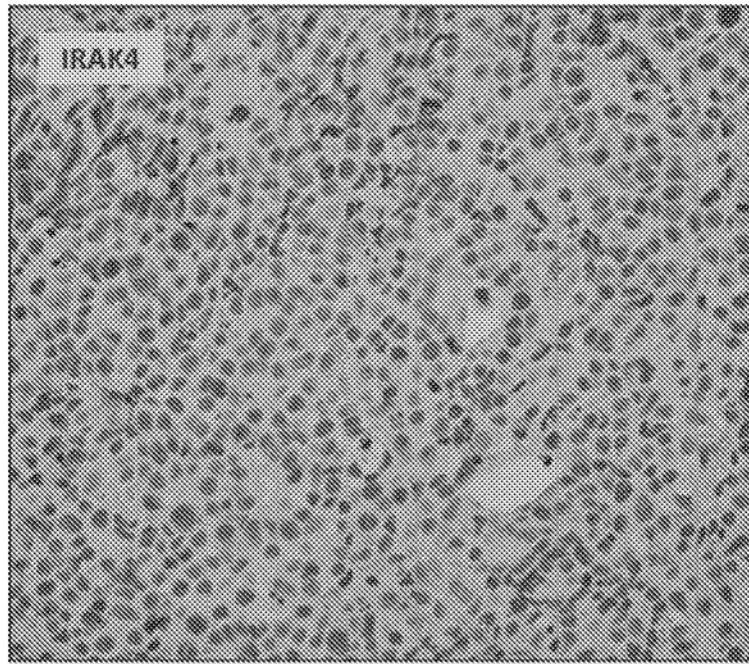


图14B



核表达

图15A



核表达

图15B

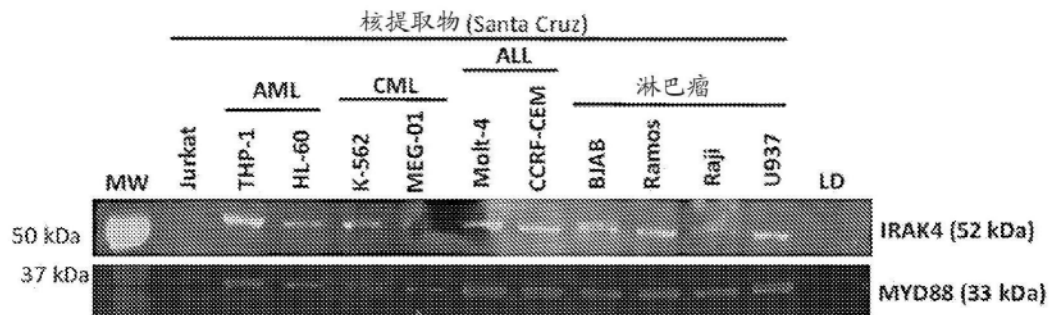


图16

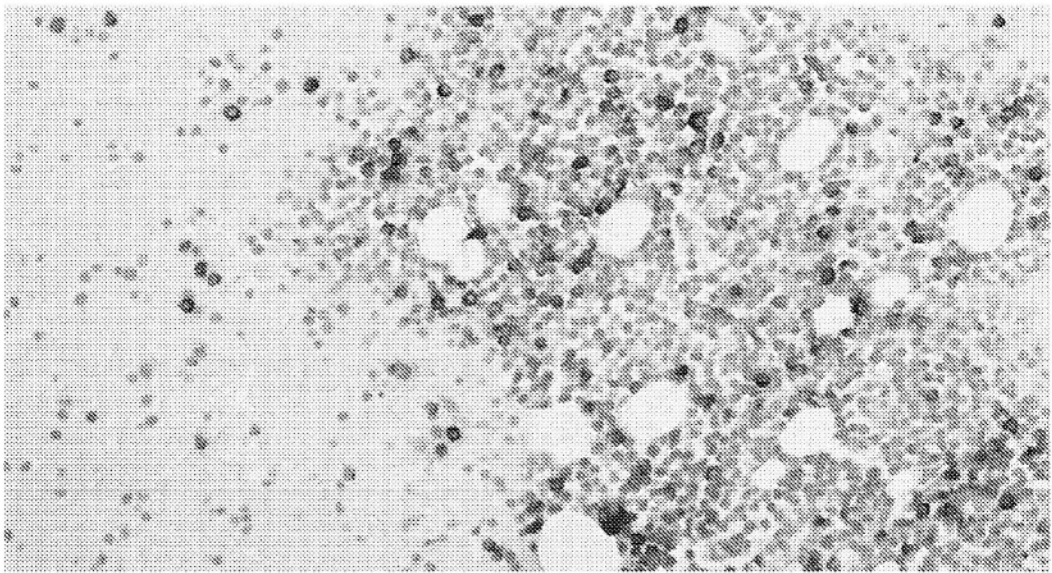


图17

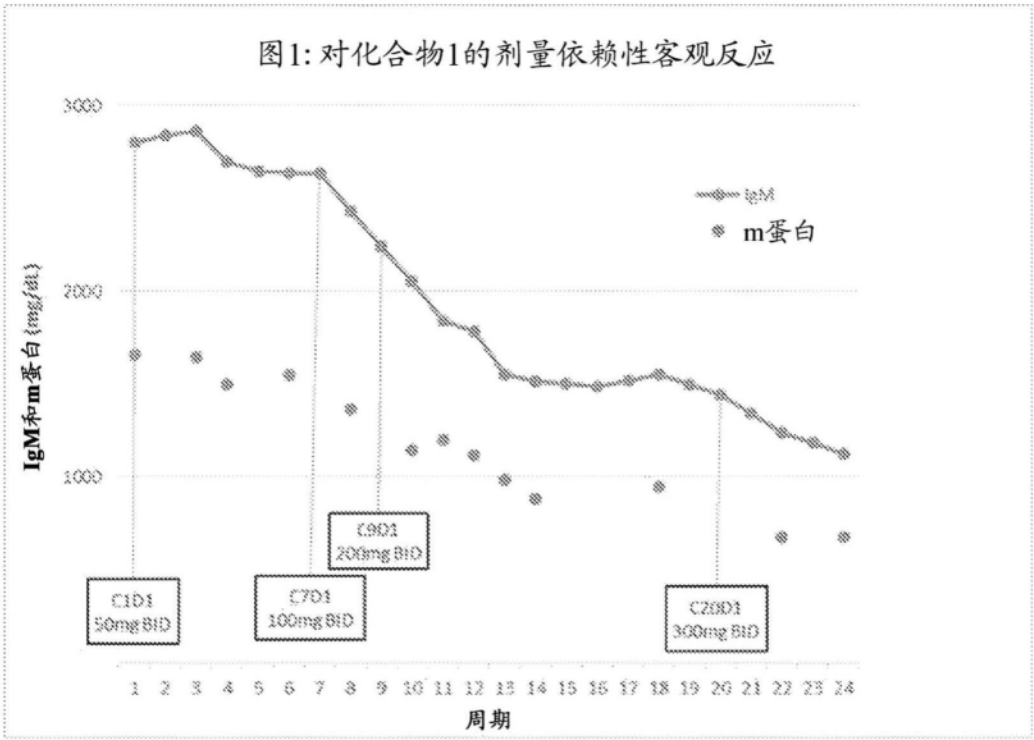


图18

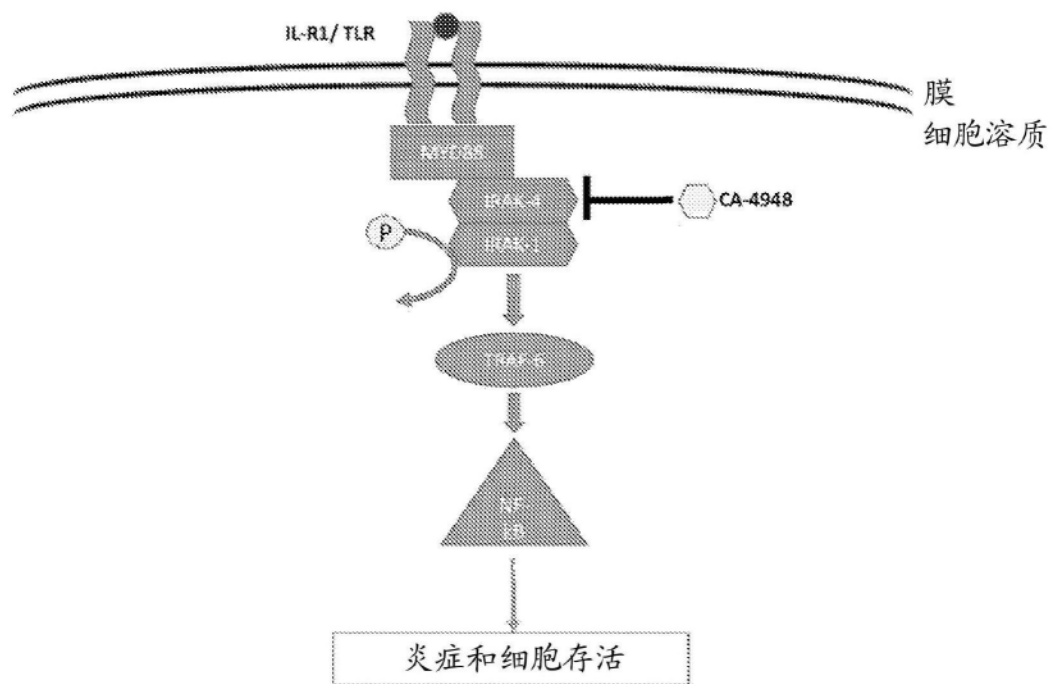


图19

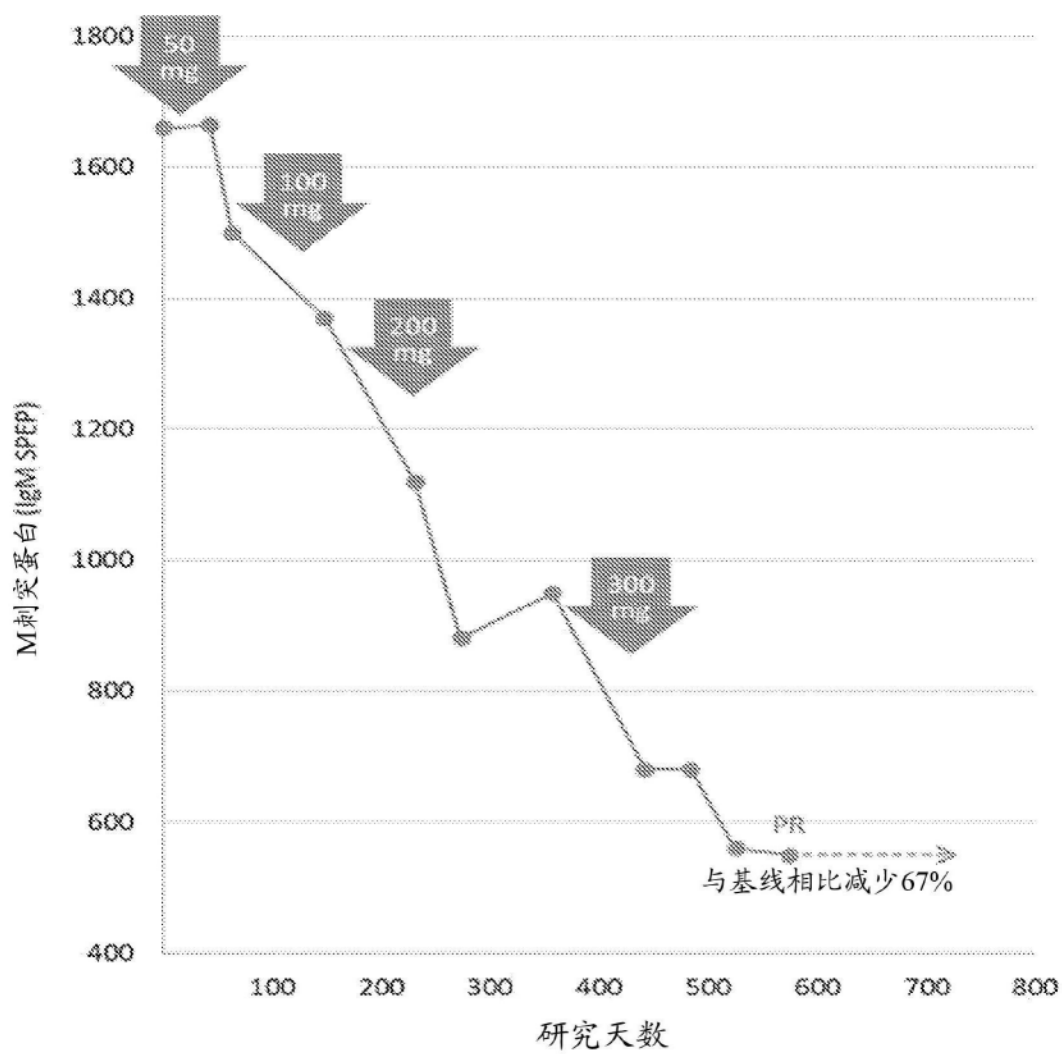


图20

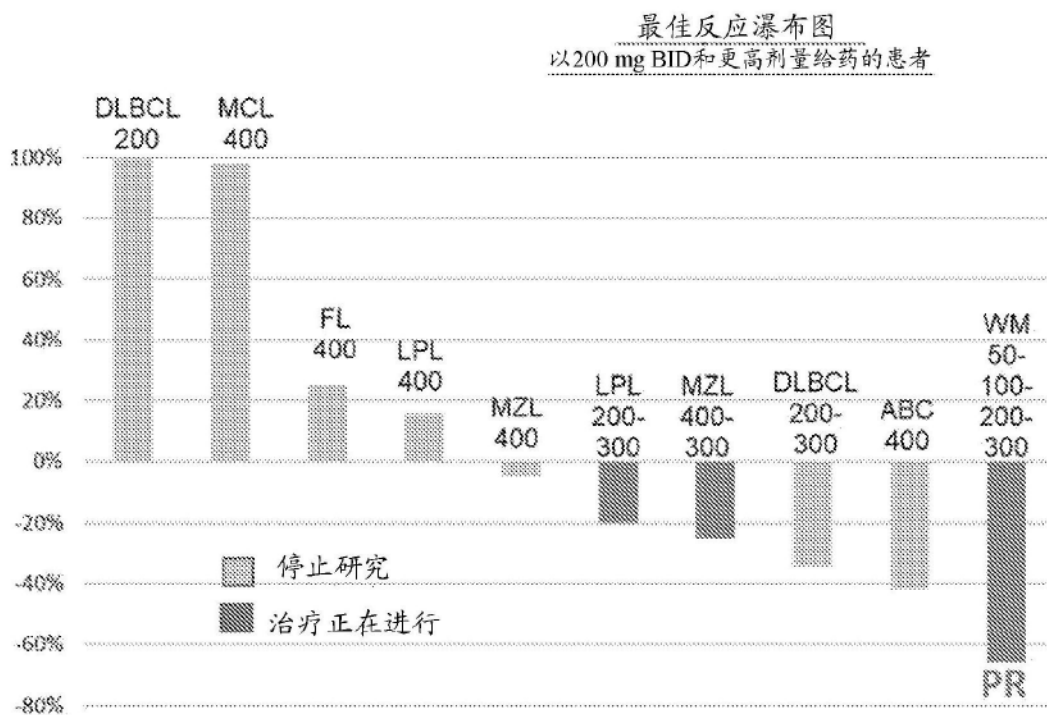


图21

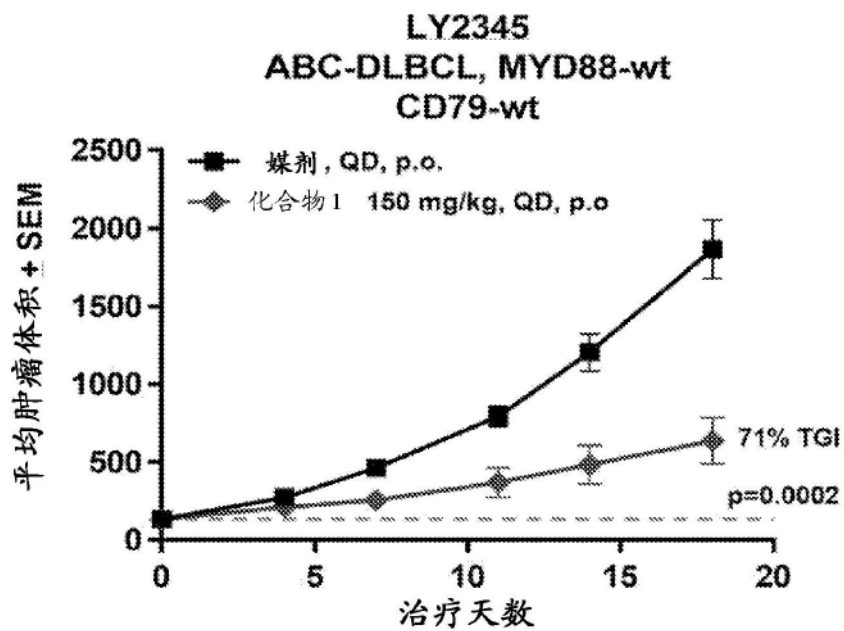


图22A

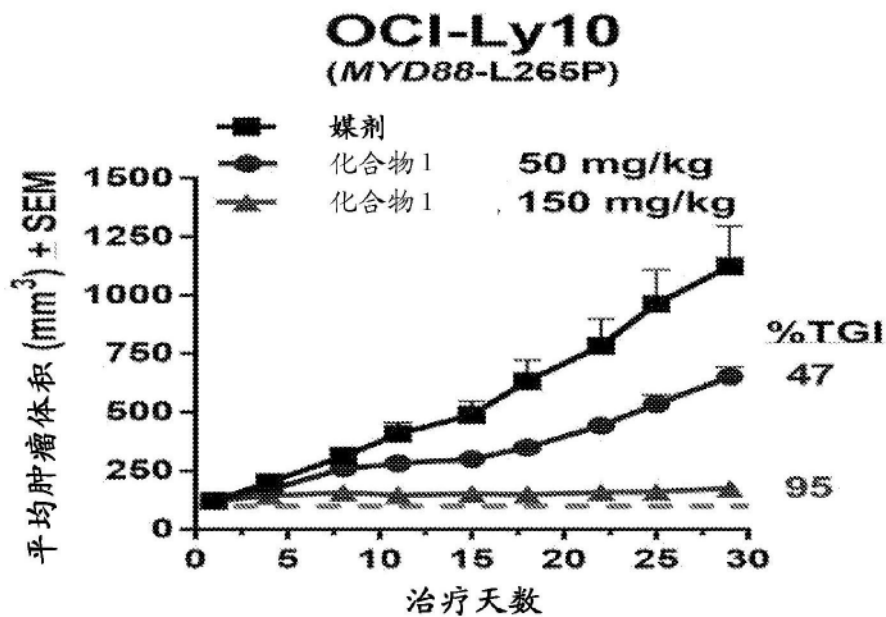


图22B

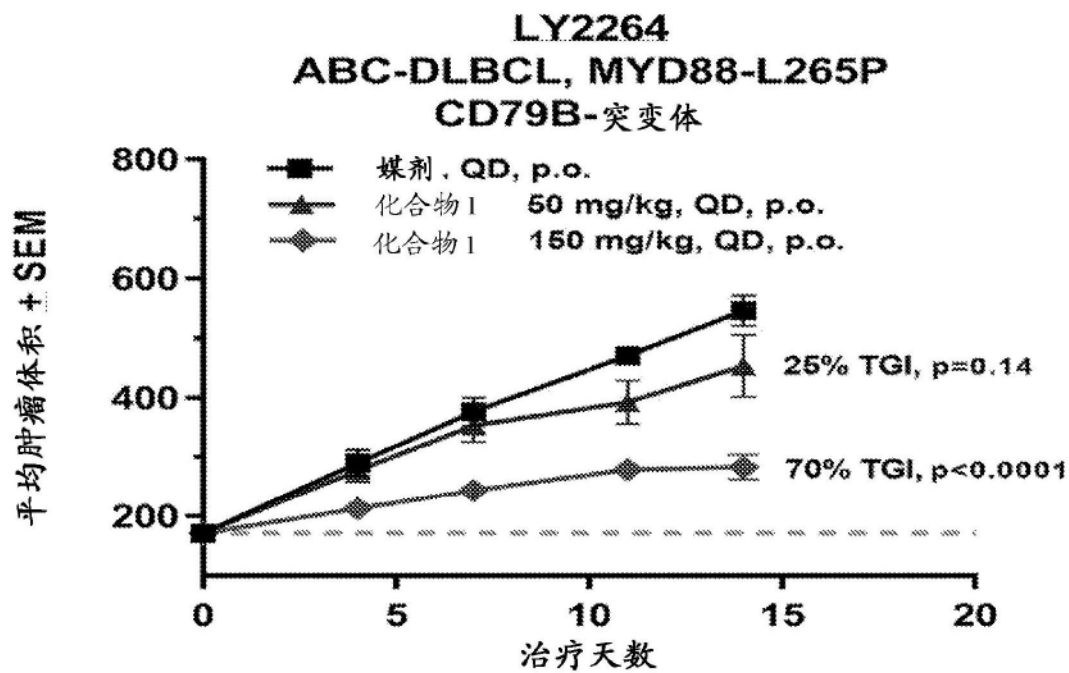


图22C

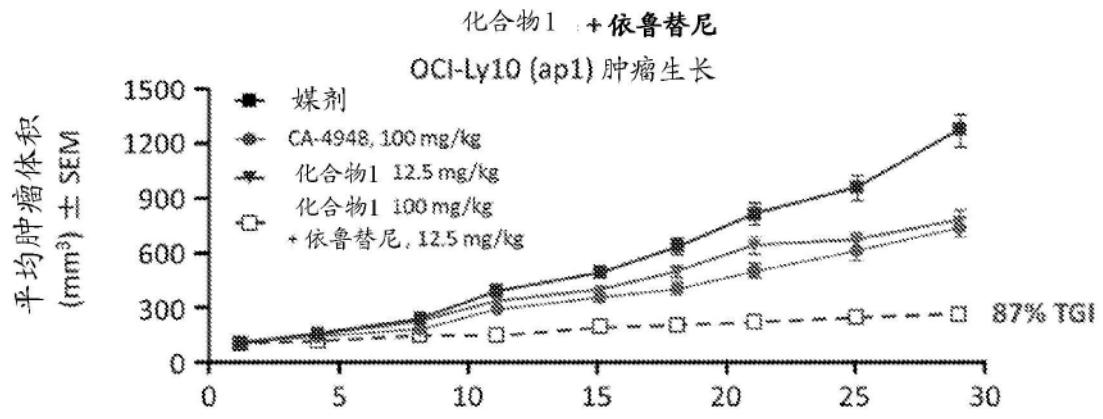


图23

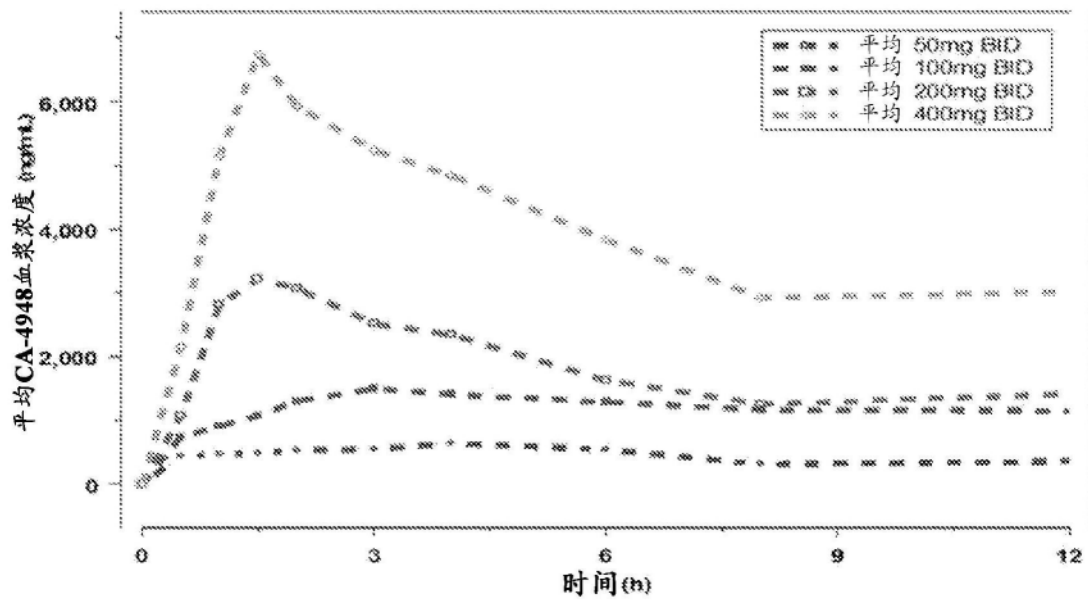


图24

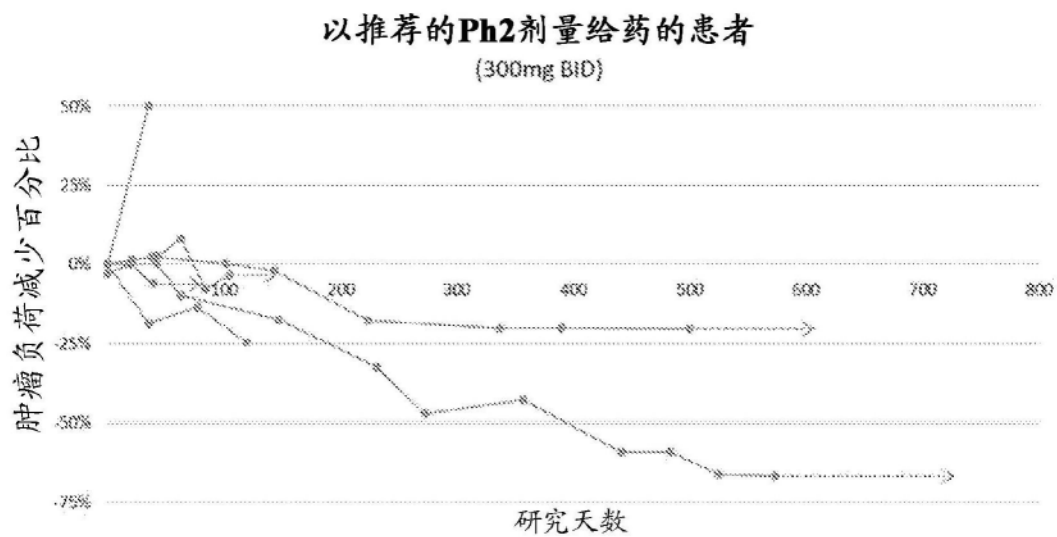


图25

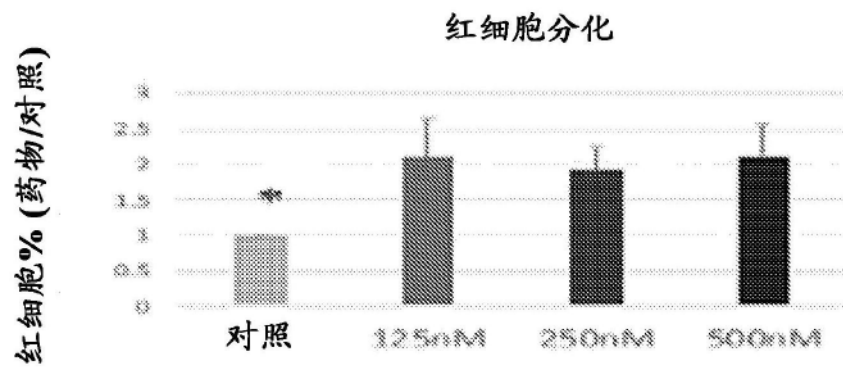


图26A

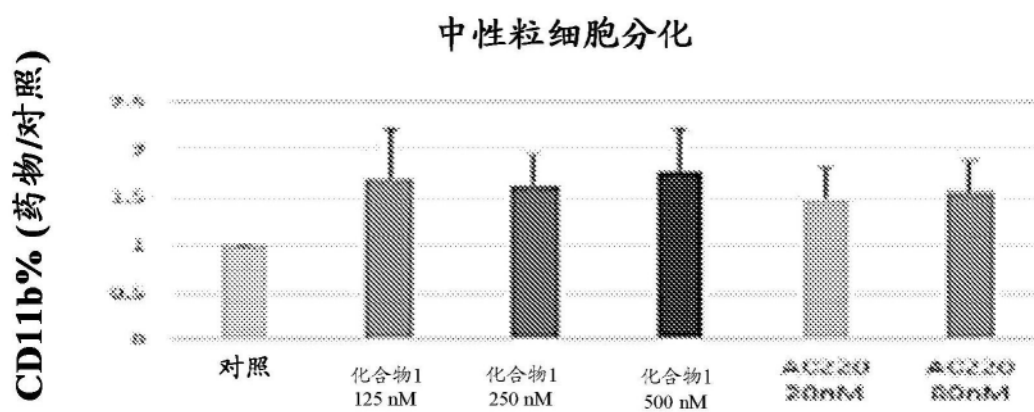


图26B

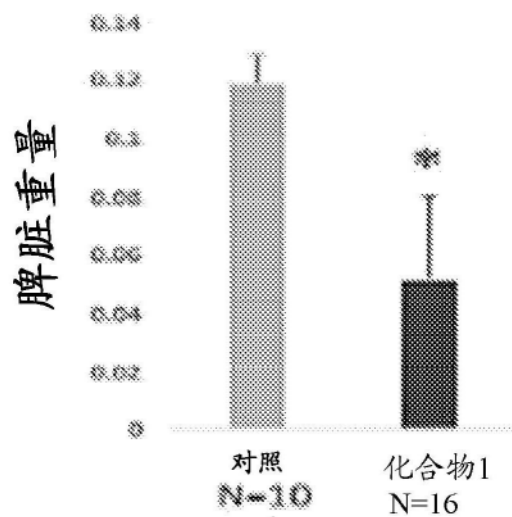


图27A

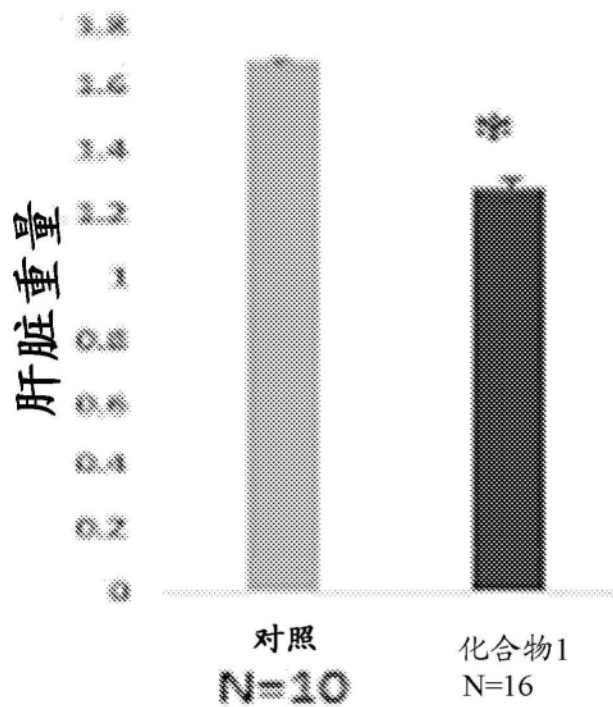


图27B

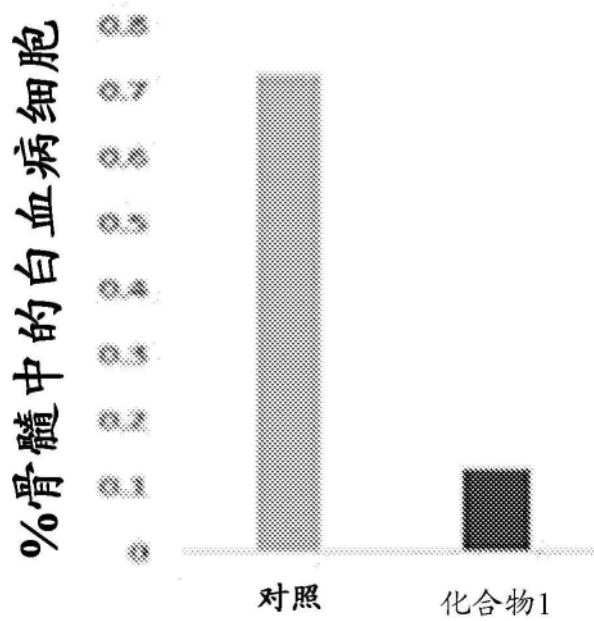


图27C

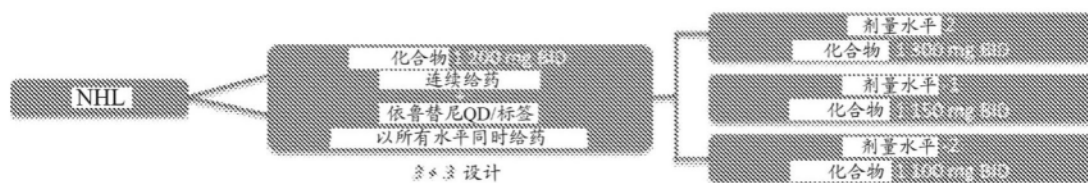


图28

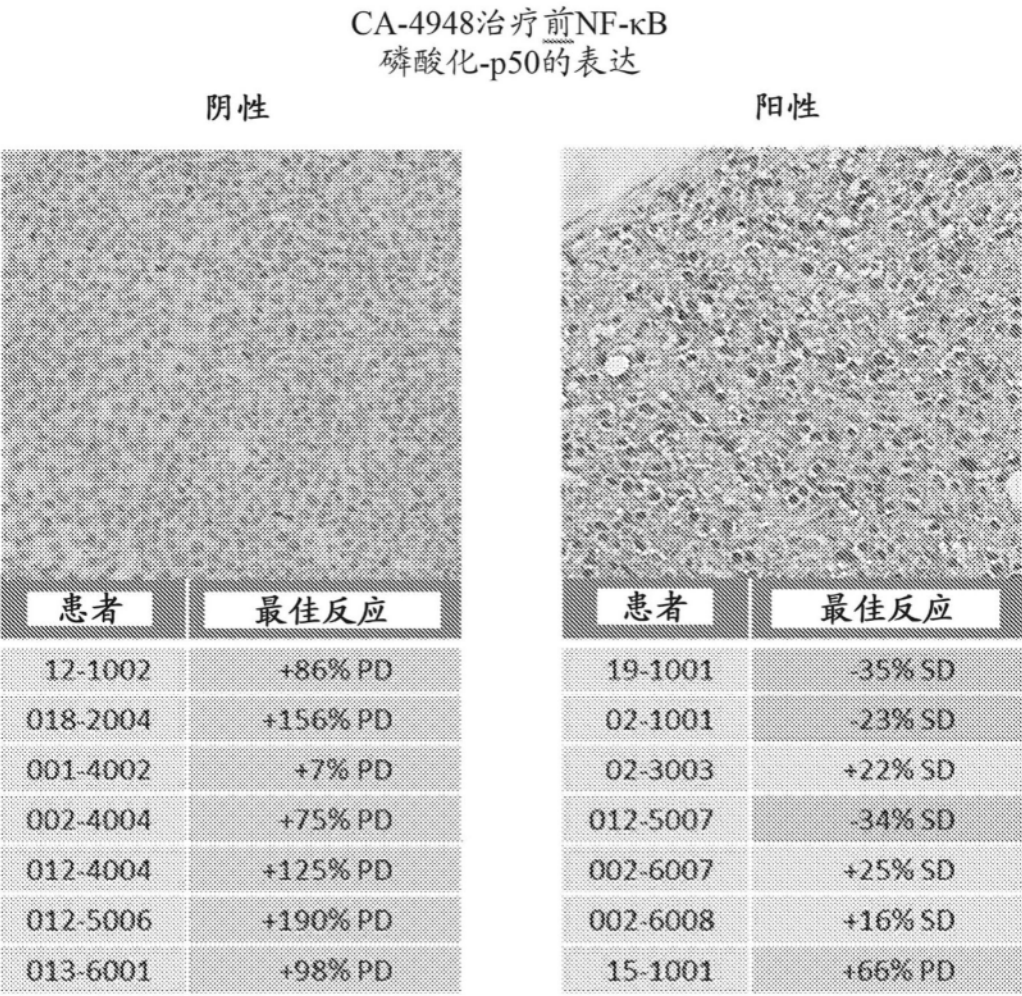


图29A

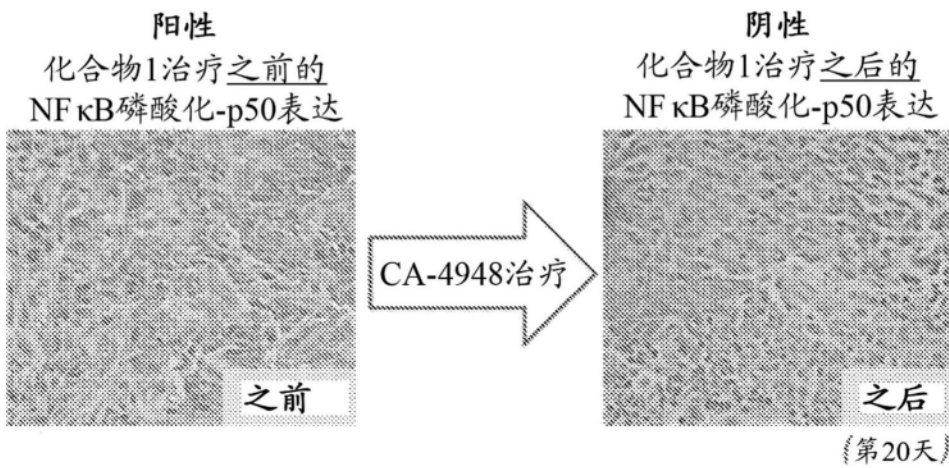


图29B

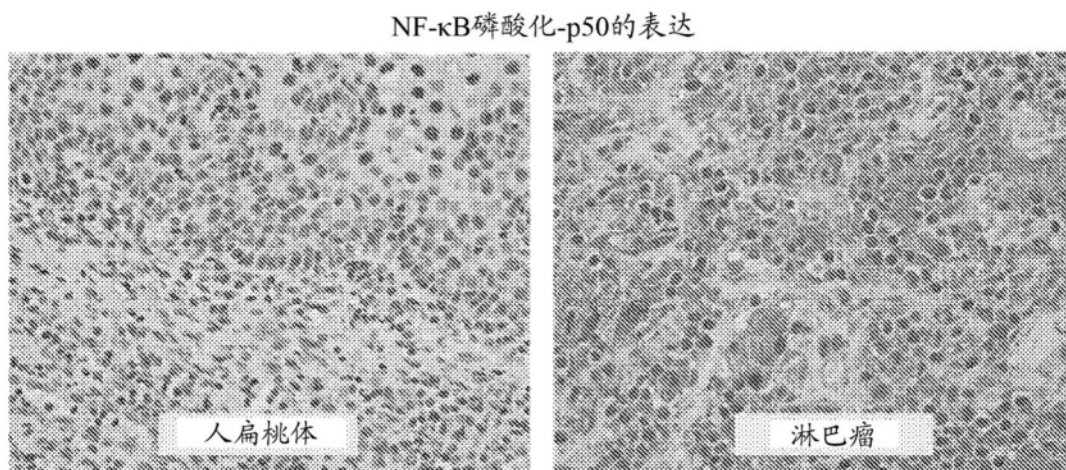


图29C

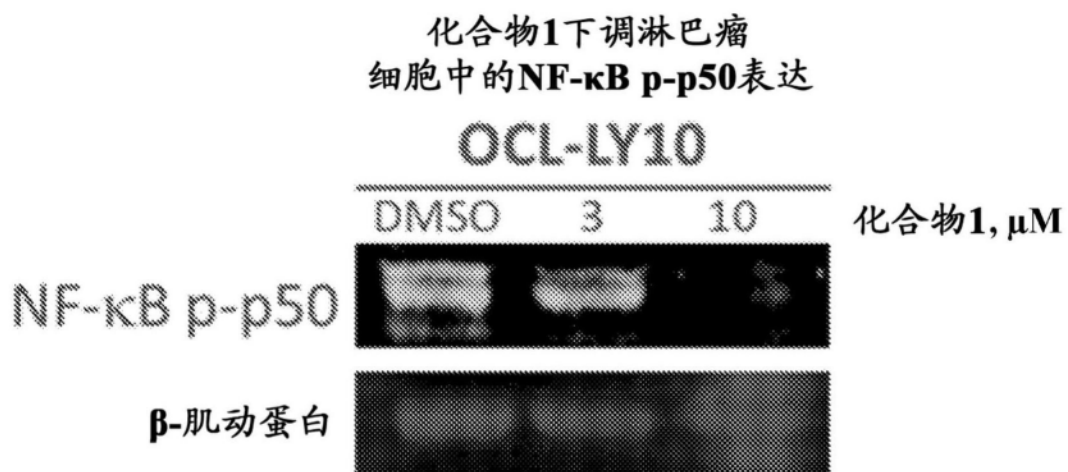


图30A

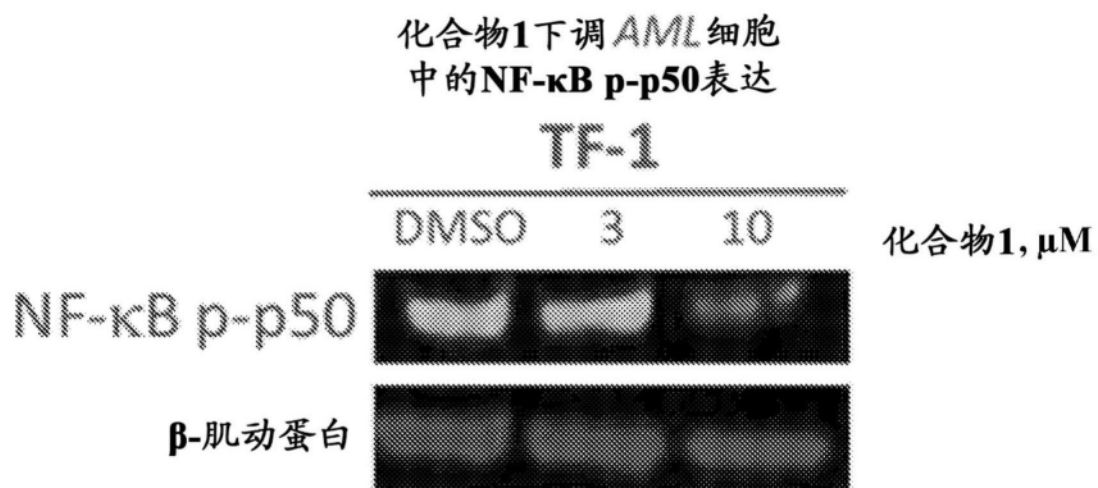


图30B

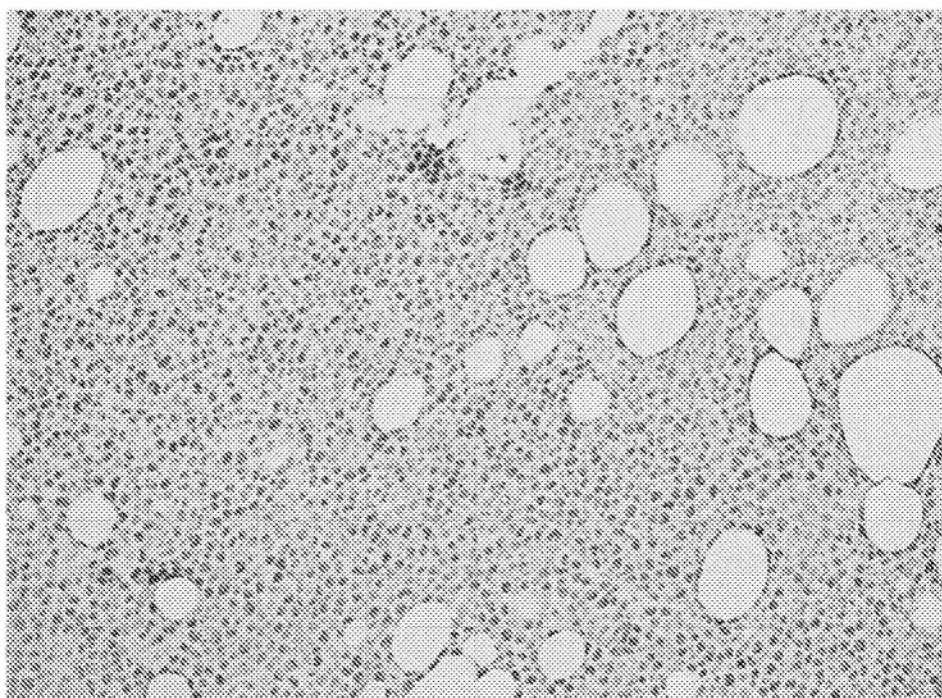


图31A

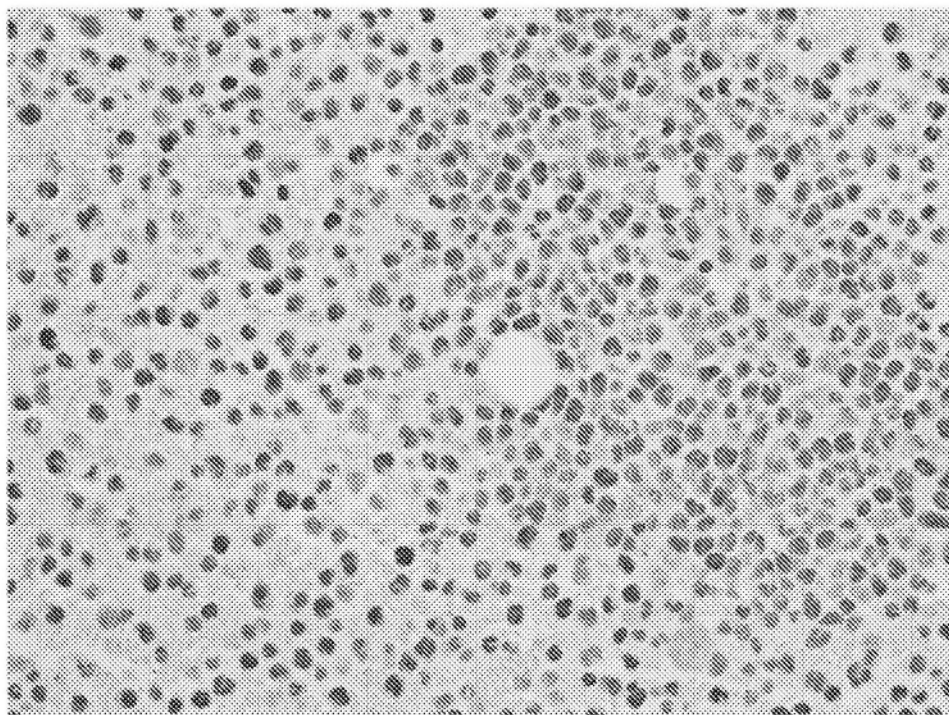


图31B