

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-550739

(P2023-550739A)

(43)公表日 令和5年12月5日(2023.12.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全90頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2023-529966(P2023-529966)
 (86)(22)出願日 令和3年11月17日(2021.11.17)
 (85)翻訳文提出日 令和5年7月5日(2023.7.5)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/059668
 (87)国際公開番号 WO2022/108996
 (87)国際公開日 令和4年5月27日(2022.5.27)
 (31)優先権主張番号 63/115,317
 (32)優先日 令和2年11月18日(2020.11.18)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人 520135644
 キュリス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州
 0 2 4 2 1、レキシントン、スプリング
 ストリート、レッジモント リサーチ セ
 ンタービルディング シー 5 0 0 レ
 ベル 1 2 8
 (74)代理人 110002572
 弁理士法人平木国際特許事務所
 (72)発明者 フォン レメリング、ラインハルト
 アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8
 7 7、リッジフィールド、クロスビー
 コート 3
 (72)発明者 ウゴルコフ、アンドレイ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
 最終頁に続く

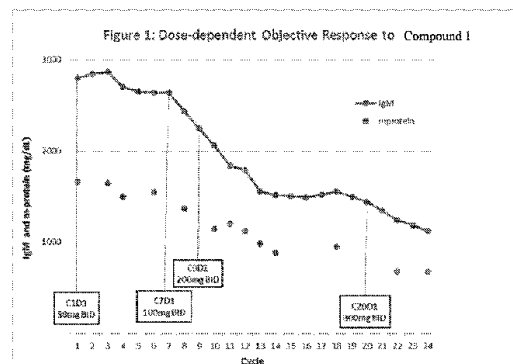
(54)【発明の名称】 疾患及び障害を治療する方法

(57)【要約】

本開示は、特定の疾患及び障害（例えば、I R A K 4 関
 連疾患及び障害）を治療する方法に関する。

【選択図】 図 1

FIG. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、
前記対象から生物学的試料を得ることと、
前記生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現レベルを測定することと、
前記リン酸化 NF- κ B の発現レベルをリン酸化 NF- κ B の発現参照レベルと比較することと、
前記試料における前記リン酸化 NF- κ B の発現が前記リン酸化 NF- κ B の発現参照レベルと比較して上昇している場合、IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤から選択される IRAK4 修飾化合物を前記対象に投与することと、
を含む、前記方法。

10

【請求項 2】

対象における IRAK4 介在性の疾患または障害を治療する方法であって、前記方法が、
前記対象から生物学的試料を得ることと、
前記生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現レベルを測定することと、
前記リン酸化 NF- κ B の発現レベルをリン酸化 NF- κ B の発現参照レベルと比較することと、
前記リン酸化 NF- κ B の発現が前記リン酸化 NF- κ B の発現参照レベルと比較して上昇している場合、IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤から選択される IRAK4 修飾化合物を前記対象に投与することと、
を含む、前記方法。

20

【請求項 3】

前記参照レベルが、前記疾患または前記障害に罹患していない 1 対象または複数の対象から得られる値である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記値が、前記生物学的試料と同じ生物学的供給源（例えば、組織、血液、または他の体液）から得られる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記値が、組織または血液から得られる、請求項 3 または 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記リン酸化 NF- κ B が、NF- κ B p-p50 である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記方法が、前記試料における前記 NF- κ B p-p50 の発現レベルが上昇している場合、前記 IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤を前記対象に投与することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 NF- κ B p-p50 の発現が、核発現である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記 NF- κ B p-p50 の発現が、細胞質発現である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 NF- κ B p-p50 の発現が、核発現及び細胞質発現が組み合わさったものである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記リン酸化 NF- κ B が、NF- κ B p-p65 である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

50

前記方法が、前記試料における前記 NF-κB p-p65 の発現レベルが上昇している場合、前記 IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤を前記対象に投与することを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 NF-κB p-p65 の発現が、核発現である、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 NF-κB p-p65 の発現が、細胞質発現である、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 NF-κB p-p65 の発現が、核発現及び細胞質発現が組み合わさったものである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

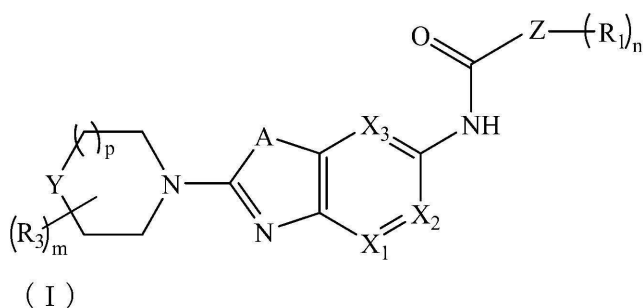
【請求項 16】

前記 IRAK4 修飾化合物が IRAK4 阻害剤である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 IRAK4 阻害剤が、式 I：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩
によって表され、

式中、

X₁ 及び X₃ が、独立して、CH または N であり、X₂ が、CR₂ または N であるが、但し、X₁、X₂、または X₃ のうちの 1 つのみが N であり、

A が、O または S であり、

Y が、-CH₂- または O であり、

Z が、アリールまたはヘテロシクリルであり、

R₁ が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または -NR_aR_b であり、

R₂ が、水素、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または -NR_aR_b であり、前記置換基が、アルキル、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルであり、

R₃ が、存在ごとに、アルキルまたはヒドロキシルであり、

R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、アシル、またはヘテロシクリルであり、

「m」及び「n」が、独立して、0、1、または 2 であり、

「p」が、0 または 1 である、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

A が、O または S であり、

Y が、-CH₂- または O であり、

Z が、アリールまたはヘテロシクリルであり、

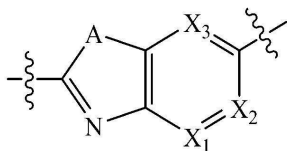
R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、「m」が、0 であり、「n」が、1 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

A が、O または S であり、
Y が、 $-CH_2-$ または O であり、
Z が、アリールまたはヘテロシクリルであり、
 R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、
 R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、前記置換基が、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、「m」及び「n」が、独立して、0、1、または 2 であり、「p」が、0 または 1 である、請求項 17 に記載の方法。

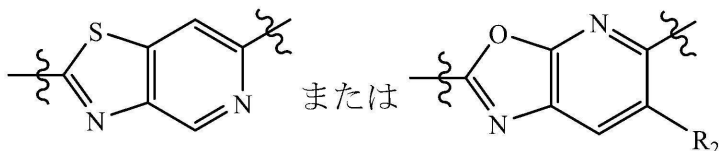
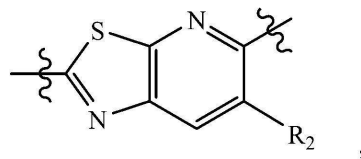
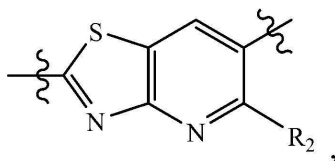
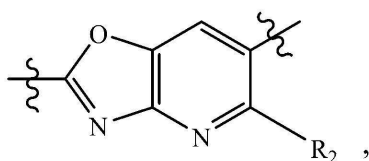
【請求項 20】

【化 2】

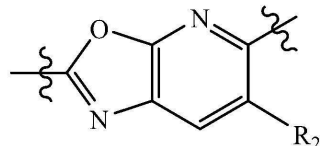


が、

【化 3】



または



である、請求項 17 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

Z が、アリールまたは 5 員もしくは 6 員のヘテロシクリルである、請求項 17 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

Z が、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1H-テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テト

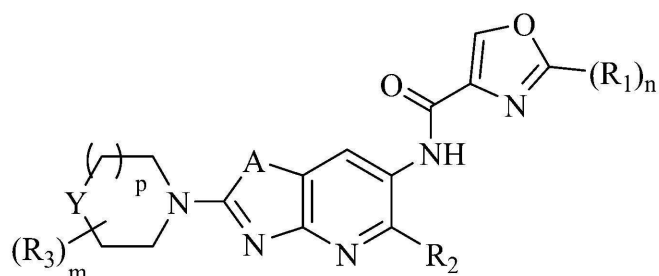
ラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、及びアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニルから選択される、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、これらのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または $-NR_aR_b$ によって任意選択で置換され、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはアシルである、請求項17～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

前記IRAK4阻害剤が、式(I A)：

【化4】

10



(I A)

20

またはその薬学的に許容される塩によって表される、請求項17に記載の方法。

【請求項24】

Aが、OまたはSであり、

Yが、 $-CH_2-$ またはOであり、

R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、

R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、

「m」が、0であり、

「n」が、1である、請求項23に記載の方法。

30

【請求項25】

Aが、OまたはSであり、

Yが、 $-CH_2-$ またはOであり、

R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、

R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、前記置換基が、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、

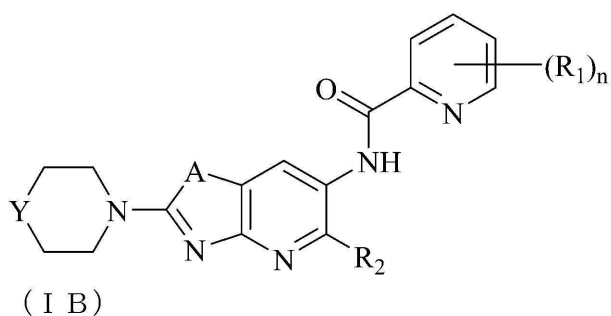
「m」及び「n」が、独立して、0、1、または2である、請求項23に記載の方法。

40

【請求項26】

前記IRAK4阻害剤が、式(I B)：

【化 5】



10

またはその薬学的に許容される塩によって表される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 27】

A が、O または S であり、

Y が、 $-CH_2-$ または O であり、

R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、

R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、

「n」が、1 である、請求項 26 に記載の方法。

20

【請求項 28】

A が、O または S であり、

Y が、 $-CH_2-$ または O であり、

R_1 が、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、

R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、前記置換基が、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、

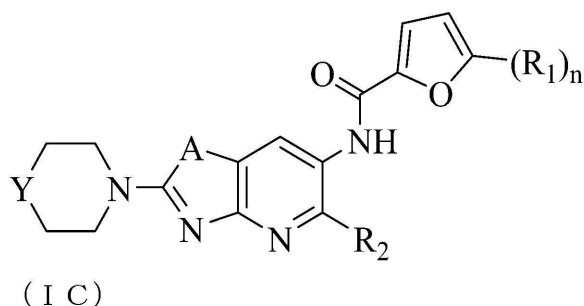
「m」及び「n」が、独立して、0、1、または 2 である、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記式 (I) の化合物が、式 (I C)

【化 6】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 30】

R_1 が、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアアルキル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素またはアシルである、請求項 17 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

50

R_1 が、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素またはアシルである、請求項 17～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

R_1 が、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルである、請求項 17～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

R_1 が、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b が、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルである、請求項 17～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 34】

R_1 が、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、またはピペリジニルである、請求項 17～33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

R_1 が、任意選択で置換されたピラゾリルであり、前記置換基が、アルキル、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ である、請求項 17～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

R_1 が、ハロである、請求項 35～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 37】

R_2 が、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ である、請求項 17～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

R_2 が、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、前記置換基が、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択される、請求項 17～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

R_2 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼチジニル、ピラゾリル、フラニル、またはアザビシクロ [3.2.1] オクタニルから選択される、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、前記置換基が、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、またはアミノである、請求項 17～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 40】

R_2 が、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルである、請求項 17～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

R_2 が、水素である、請求項 17～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

R_2 が、シクロアルキルである、請求項 17～36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

R_2 が、シクロプロピルである、請求項 42 に記載の方法。

40

【請求項 44】

R_3 が、アルキルである、請求項 17～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

m が、0 であり、 p が、1 である、請求項 17～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

m が、0 または 2 であり、 p が、0 または 1 である、請求項 17～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

前記 I R A K 4 阻害剤が、

50

6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、

6'-アミノ-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド塩酸塩、

N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、

N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド塩酸塩、

N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、

2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

6-クロロ-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド、

N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、

2-(2-クロロピリジン-4-イル)-N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

(S)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピロリジン-3-イルアミノ)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、

6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、

6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、

2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

6'-アミノ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、

N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、

3-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド、

2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ベンズアミド、

2-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、

N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、

N-(2,5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

50

ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド
 、
 (S) - 6 - (3-アミノピロリジン-1-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピ
 ペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド、
 (S) - 2 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピ
 ペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-
 4-カルボキサミド、
 (S) - N - (5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン
 -6-イル) - 2 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) オキサゾール-4-カルボ
 キサミド、
 (S) - 2 - (3-アミノピロリジン-1-イル) - N - (5-シクロプロピル-2-モ
 ルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサ
 ミド、
 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) - N - (5 - (ピペリジン-1-イル) - 2 - (ピ
 ロリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-
 4-カルボキサミド塩酸塩、
 N - (2 - (2, 6-ジメチルモルホリノ) - 5 - (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ
 [4, 5-b] ピリジン-6-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾ
 ール-4-カルボキサミド塩酸塩、
 N - (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル
) - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピコリンアミド塩酸塩、
 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペ
 リジン-1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド、
 N - (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル
) - 2 - (2-メチルピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、
 N - (2 - ((2S, 6R) - 2, 6-ジメチルモルホリノ) - 5 - (ピペリジン-1-
 イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-
 イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、
 2 - (2-メチルピリジン-3-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン-1
 -イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミ
 ド、
 2 - (2-ヒドロキシピリジン-3-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン
 -1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキ
 サミド、
 N - (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル
) - 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、
 2 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン-
 1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサ
 ミド、
 2 - (2-メトキシピリジン-4-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン-
 1-イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサ
 ミド、
 (S) - N - (5 - (3-フルオロピペリジン-1-イル) - 2-モルホリノチアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-6-イル) - 2 - (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾ
 ール-4-カルボキサミド、
 2 - (6-メチルピリジン-3-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン-1
 -イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミ
 ド、
 2 - (3-メチルピリジン-4-イル) - N - (2-モルホリノ-5 - (ピペリジン-1
 -イル) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミ

10

20

30

40

50

50

ーカルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ピコリンアミド

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩

N - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 3 - カルボキサミド塩酸塩、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル

10

20

30

40

50

ル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、及び

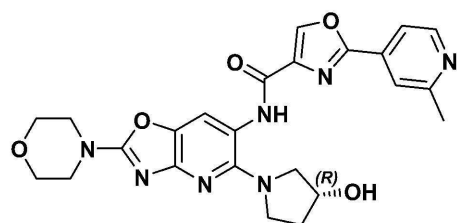
N - (5 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体から選択される、請求項 17 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

前記 I R A K 4 阻害剤が、

【化 7】

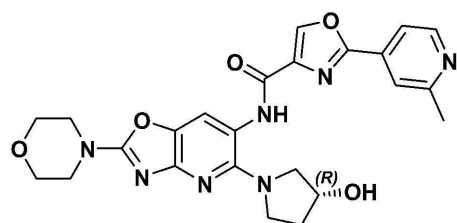


である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

前記 I R A K 4 阻害剤が、

【化 8】



の薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

100 ~ 400 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 51】

200 ~ 400 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 52】

250 ~ 350 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 53】

約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、または約 500 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 54】

約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、または約 400 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

10

【請求項 55】

約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、または約 300 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 56】

約 200 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 57】

約 225 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 58】

約 250 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

20

【請求項 59】

約 275 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 60】

約 300 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 61】

約 325 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

30

【請求項 62】

約 350 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 63】

約 375 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 64】

約 400 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

40

【請求項 65】

約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、または約 500 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 66】

約 50 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 67】

50

約 75 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 68】

約 100 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 69】

約 125 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 70】

約 150 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 71】

前記 I R A K 4 阻害剤または I R A K 4 分解剤が、前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 70 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 72】

約 200 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 73】

約 225 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 74】

約 250 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 75】

約 275 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 76】

約 300 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 77】

約 325 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 78】

約 350 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 79】

約 375 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 80】

約 400 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 81】

約 50 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 82】

約 75 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 83】

約 100 mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 84】

約 125mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 85】

約 150mg の前記 I R A K 4 阻害剤を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 48 または 49 に記載の方法。

【請求項 86】

前記 I R A K 4 修飾化合物が、P F - 0 6 6 5 0 8 3 3 または B A Y 1 8 3 0 8 3 9 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

前記 I R A K 4 修飾化合物が、I R A K 4 分解剤である、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 88】

前記 I R A K 4 分解剤が、K T - 4 7 4 である、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記方法が、B C L - 2 阻害剤を前記対象に共同投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 90】

前記 B C L - 2 阻害剤が、ベネトクラクスである、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

400mg のベネトクラクスを毎日投与することを含む、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 92】

前記ベネトクラクスが、経口投与される、請求項 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 93】

400mg のベネトクラクスを毎日経口投与することを含む、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 94】

前記方法が、B T K 阻害剤を前記対象に共同投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 95】

前記 B T K 阻害剤が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、O N O - 4 0 5 9、スベブルチニブ、または H M 7 1 2 2 4 である、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記 B T K 阻害剤が、アカラブルチニブである、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 97】

200mg のアカラブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

前記アカラブルチニブが、経口投与される、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 99】

200mg のアカラブルチニブ毎日経口投与することを含む、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 100】

前記 B T K 阻害剤が、イブルチニブである、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 101】

420mg のイブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

560mg のイブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 103】

前記イブルチニブが、経口投与される、請求項 100 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 104】

420mg のイブルチニブを毎日経口投与することを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 105】

560mg のイブルチニブを毎日経口投与することを含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 106】

前記 BTK 阻害剤が、ザヌブルチニブである、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 107】

160mg のザヌブルチニブを 1 日 2 回投与することを含む、請求項 106 に記載の方法。

10

【請求項 108】

320mg のザヌブルチニブを 1 日 1 回投与することを含む、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 109】

前記ザヌブルチニブが、経口投与される、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 110】

160mg のザヌブルチニブを 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 111】

320mg のザヌブルチニブを 1 日 1 回経口投与することを含む、請求項 106 に記載の方法。

20

【請求項 112】

前記疾患又は障害が、がんである、請求項 1～111 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 113】

前記疾患又は障害が、血液悪性腫瘍である、請求項 1～112 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 114】

前記血液悪性腫瘍が、非ホジキンリンパ腫である、請求項 113 に記載の方法。

【請求項 115】

前記血液悪性腫瘍が、白血病又はリンパ腫である、請求項 113 に記載の方法。

30

【請求項 116】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病 (myelogenous leukemia)、骨髄性白血病 (myeloid leukemia) (例えば、急性骨髄性白血病)、骨髄異形成症候群、リンパ芽球性白血病 (例えば、急性リンパ芽球性白血病)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、高リスク CLL、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) (例えば、DLBCL 又は ABC-DLBCL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (WM)、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、形質転換高悪性度 B 細胞リンパ腫 (HGBL)、リンパ形質細胞性リンパ腫 (LPL)、中枢神経系リンパ腫 (CNSL)、又は MALT リンパ腫である、請求項 113～115 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 117】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病 (myelogenous leukemia) である、請求項 113 に記載の方法。

【請求項 118】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病 (myeloid leukemia) (例えば、急性骨髄性白血病) である、請求項 113 に記載の方法。

【請求項 119】

前記血液悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病 (例えば、AML) である、請求項 113 に記

50

載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記 A M L が、原発性 A M L である、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記 A M L が、二次性 A M L である、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記 A M L が、治療関連 A M L である、請求項 1 1 9 ～ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記血液悪性腫瘍が、骨髓異形成症候群である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 2 4】

前記骨髓異形成症候群が、高悪性度である、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記骨髓異形成症候群が、低悪性度である、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記骨髓異形成症候群が、高リスクである、請求項 1 2 3 ～ 1 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記血液悪性腫瘍が、リンパ芽球性白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 8】

前記血液悪性腫瘍が、慢性リンパ球性白血病（C L L）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記 C L L が、高リスク C L L である、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記血液悪性腫瘍が、小リンパ球性リンパ腫（S L L）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記血液悪性腫瘍が、濾胞性リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

30

【請求項 1 3 2】

前記血液悪性腫瘍が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（D L B C L）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記血液悪性腫瘍が、活性化 B 細胞様（A B C）D L B C L である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記血液悪性腫瘍が、胚中心 B 細胞様（G C B）D L B C L である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記 D L B C L が、節外性である、請求項 1 3 2 ～ 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 1 3 6】

前記 D L B C L が、節外性脚リンパ種、節外性精巣リンパ種、又は節外性非特定（N O S）型リンパ種である、請求項 1 3 2 ～ 1 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記血液悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記血液悪性腫瘍が、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

50

【請求項 1 3 9】

前記血液悪性腫瘍が、多発性骨髄腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記血液悪性腫瘍が、辺縁帯リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記血液悪性腫瘍が、バーキットリンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記血液悪性腫瘍が、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記血液悪性腫瘍が、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記血液悪性腫瘍が、形質転換高悪性度 B 細胞リンパ腫（HGBL）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記血液悪性腫瘍が、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記血液悪性腫瘍が、CNS リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記 CNS リンパ腫が、原発性 CNS リンパ腫（PCNSL）である、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記血液悪性腫瘍が、MAL T リンパ腫である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記血液悪性腫瘍が、再発性である、請求項 1 1 3 ～ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記血液悪性腫瘍が、難治性である、請求項 1 1 3 ～ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記がんが、脳がん、腎臓がん、肝臓がん、胃がん（stomach cancer）、陰茎がん、膣がん、卵巣がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膀胱がん、結腸がん、前立腺がん、脾臓がん、肺がん、子宮頸がん、表皮がん、前立腺がん、頭頸部がんから選択される、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記がんが、脾臓がんである、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記がんが、結腸がんである、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記がんが、固形腫瘍である、請求項 1 5 1 ～ 1 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記がんが、再発性である、請求項 1 5 1 ～ 1 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記がんが、難治性である、請求項 1 5 1 ～ 1 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記疾患又は障害が、BTK 阻害剤による治療に耐性である、請求項 1 ～ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

10

20

30

40

50

前記疾患又は障害が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である、請求項157に記載の方法。

【請求項159】

前記疾患又は障害が、イブルチニブによる治療に耐性である、請求項157に記載の方法。

【請求項160】

前記疾患又は障害が、アカラブルチニブによる治療に耐性である、請求項157に記載の方法。

【請求項161】

前記疾患又は障害が、炎症性疾患又は障害である、請求項1～111のいずれか1項に記載の方法。

【請求項162】

前記炎症性疾患又は障害が、自己免疫疾患又は障害である、請求項161に記載の方法。

【請求項163】

前記炎症疾患又は障害が、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性吸収不良症候群、自己免疫性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部又は後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型腎症、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋肉消耗、異化作用障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無汗性蕁麻疹異形成、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、脾炎、遺伝性周期熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、線維症、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘発性疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧症、多発性神経炎、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植拒絶反応、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、蕁麻疹、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、外陰炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性又は慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、及び骨関節症である、請求項161に記載の方法。

【請求項164】

前記炎症性疾患又は障害が、高サイトカイン血症である、請求項161に記載の方法。

【請求項165】

前記高サイトカイン血症が、感染体によって誘導される、請求項164に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 166】

前記感染体が、ウイルスである、請求項 165 に記載の方法。

【請求項 167】

前記ウイルスが、コロナウイルス（例えば、COVID-19）である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 168】

前記感染体が、細菌である、請求項 165 に記載の方法。

【請求項 169】

前記炎症性疾患又は障害が、移植片対宿主病（GVHD）である、請求項 161 に記載の方法。

10

【請求項 170】

前記 GVHD が、慢性移植片対宿主病（cGVHD）である、請求項 161 に記載の方法。

【請求項 171】

前記 GVHD が、強皮症 GVHD、ステロイド耐性 GVHD、シクロスポリン耐性 GVHD、GVHD、口腔 GVHD、網状口腔 GVHD、びらん性 GVHD、又は潰瘍性口腔 GVHD である、請求項 161 に記載の方法。

【請求項 172】

前記 GVHD が、強皮症 GVHD である、請求項 170 または 171 に記載の方法。

【請求項 173】

前記 GVHD が、口腔 GVHD である、請求項 170 または 171 に記載の方法。

20

【請求項 174】

前記 GVHD が、網状口腔 GVHD である、請求項 170 または 171 に記載の方法。

【請求項 175】

前記 GVHD が、びらん性 GVHD である、請求項 170 または 171 に記載の方法。

【請求項 176】

前記 GVHD が、潰瘍性口腔 GVHD である、請求項 170 または 171 に記載の方法。

【請求項 177】

前記 GVHD が、重複型慢性 GVHD である、請求項 170～176 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 178】

前記 GVHD が、古典的慢性 GVHD である、請求項 170～176 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 179】

前記 GVHD が、ステロイド耐性 GVHD である、請求項 170～178 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 180】

前記 GVHD が、シクロスポリン耐性 GVHD である、請求項 170～179 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 181】

前記 GVHD が、難治性である、請求項 170～180 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 182】

前記 GVHD が、再発性である、請求項 170～181 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 183】

前記疾患又は障害が、慢性貧血に関連する、請求項 1～182 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 184】

前記疾患又は障害が、慢性貧血である、請求項 1～111 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 185】

前記疾患又は障害が、輸血依存性に関連する、請求項 1～184 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 186】

前記対象が、成人である、請求項 1～185 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 187】

前記対象が、以前に少なくとも 1 種の抗がん療法（例えば、抗がん療法又は抗炎症療法）を受けている、請求項 1～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 188】

前記対象が、以前に 1 種の抗がん療法を受けている、請求項 187 に記載の方法。

10

【請求項 189】

前記対象が、以前に 2 種の抗がん療法を受けている、請求項 187 に記載の方法。

【請求項 190】

前記対象が、以前に 3 種の抗がん療法を受けている、請求項 187 に記載の方法。

【請求項 191】

前記対象が、以前に 4 種の抗がん療法を受けている、請求項 187 に記載の方法。

【請求項 192】

前記対象が、以前に 5 種の抗がん療法を受けている、請求項 187 に記載の方法。

【請求項 193】

前記少なくとも 1 種の抗がん療法が、抗 CD20 抗体、ナイトロジェンマスタード、ステロイド、プリン類似体、DNA トポイソメラーゼ阻害剤、DNA インターカレーター、チューブリン阻害剤、BCL-2 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、toll 様受容体阻害剤、キナーゼ阻害剤、SRC キナーゼ阻害剤、PI3K キナーゼ阻害剤、BTK 阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、ステロイド、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、及びメチル化剤、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 187～192 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 194】

前記抗がん療法が、イブルチニブ、リツキシマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、ベネトクラクス、イホスファミド、プレドニゾン、オプロゾミブ、イキサゾミブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、IMO-08400、イデラリシブ、アンブレラシブ、CB-839、フルダラビン、及びサリドマイド、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 187～193 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 195】

前記療法が、デキサメタゾンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 196】

前記抗がん療法が、イブルチニブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 197】

前記抗がん療法が、イブルチニブ及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 198】

前記抗がん療法が、ベンダムスチンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 199】

前記抗がん療法が、ベンダムスチン及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 200】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載

50

の方法。

【請求項 201】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 202】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 203】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ、リツキシマブ、及びデキサメタゾンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 204】

前記抗がん療法が、クロラムブシルである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 205】

前記抗がん療法が、クラドリビンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 206】

前記抗がん療法が、クラドリビン及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 207】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CHOP-R）である、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 208】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CPR）である、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 209】

前記抗がん療法が、フルダラビンである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 210】

前記抗がん療法が、フルダラビン及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 211】

前記抗がん療法が、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 212】

前記抗がん療法が、リツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 213】

前記抗がん療法が、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）である、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 214】

前記抗がん療法が、サリドマイドである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 215】

前記抗がん療法が、サリドマイド及びリツキシマブである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 216】

前記抗がん療法が、ベネトクラクスである、請求項 187～194 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1 7】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（すなわち、R - C y B o r D）である、請求項 1 8 7 ～ 1 9 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1 8】

前記抗がん療法が、低メチル化剤である、請求項 1 8 7 ～ 1 9 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1 9】

前記対象が、以前に少なくとも 6 サイクルの低メチル化剤を受けている、請求項 1 ～ 2 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 0】

前記対象が、以前にエトポシド化学動員療法を受けている、請求項 1 ～ 2 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 1】

前記対象が、以前に骨髄移植を受けている、請求項 1 ～ 2 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 2】

前記対象が、以前に造血細胞移植を受けている、請求項 1 ～ 2 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 3】

前記対象が、以前に幹細胞移植を受けている、請求項 1 ～ 2 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 4】

前記対象が、以前に自己幹細胞移植を受けている、請求項 1 ～ 2 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 5】

前記対象が、以前に同種異系幹細胞移植を受けている、請求項 1 ～ 2 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 6】

前記対象が、以前にカルムスチン、エトポシド、シタラビン、及びメルファラン（すなわち、B E A M コンディショニング）を受けている、請求項 1 ～ 2 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 7】

前記対象が、以前に再導入療法を受けている、請求項 1 ～ 2 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 8】

前記対象が、以前に部分奏効を達成している、請求項 1 8 7 ～ 2 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 9】

前記対象が、以前に良好な部分奏効を達成している、請求項 1 8 7 ～ 2 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 0】

前記対象が、以前に完全奏効を達成している、請求項 1 8 7 ～ 2 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 1】

前記対象が、R I C T O R において変異を有する、請求項 1 ～ 2 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

前記対象が、R I C T O R において N 1 0 6 5 S 変異を有する、請求項 1 ～ 2 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 3】

10

20

30

40

50

前記対象が、MYD88において変異を有する、請求項1～232のいずれか1項に記載の方法。

【請求項234】

前記対象が、MYD88においてL265P変異を有する、請求項1～233のいずれか1項に記載の方法。

【請求項235】

前記対象が、TET2において変異を有する、請求項1～234のいずれか1項に記載の方法。

【請求項236】

前記対象が、CXCR4において変異を有さない、請求項1～235のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項237】

前記対象が、CXCR4において変異を有する、請求項1～235のいずれか1項に記載の方法。

【請求項238】

前記対象が、早期進行を示す、請求項1～237のいずれか1項に記載の方法。

【請求項239】

前記対象が、以前にBTK阻害剤を受けていない、請求項1～238のいずれか1項に記載の方法。

【請求項240】

20

前記IRAK4阻害剤の投与後に、前記対象が、部分奏効を達成する、請求項1～239のいずれか1項に記載の方法。

【請求項241】

前記IRAK4阻害剤の投与後に、前記対象が良好な部分奏効を達成する、請求項1～239のいずれか1項に記載の方法。

【請求項242】

前記IRAK4阻害剤の投与後に、前記対象が完全奏効を達成する、請求項1～239のいずれか1項に記載の方法。

【請求項243】

前記IRAK4阻害剤の投与後に、前記対象のIL-1誘導性シグナル伝達が減少する、請求項1～242のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項244】

前記IRAK4阻害剤の投与後に、前記対象のサイトカイン産生が減少する、請求項1～243のいずれか1項に記載の方法。

【請求項245】

前記IRAK4阻害剤が、疾患進行又は許容できない毒性まで投与される、請求項1～244のいずれか1項に記載の方法。

【請求項246】

生物学的試料におけるNF- κ B p-p50の発現上昇を検出するための方法であって、前記方法が、 40

前記生物学的試料を、NF- κ B p-p50に特異的な一次抗体と接触させ、それによって抗体-NF- κ B p-p50複合体を生成させることと、

前記抗体-NF- κ B p-p50複合体を二次抗体と接触させ、それによって抗体／抗体複合体混合物を生成させることであって、前記二次抗体が前記一次抗体に特異的であり、前記二次抗体が酵素活性を有する、前記生成させることと、

酵素活性用の発色基質で前記抗体／抗体複合体混合物を処理し、それによって基質／抗体／抗体複合体混合物を生成させることと、

前記基質／抗体／抗体複合体混合物を対比染色することと、を含む、前記方法。

【請求項247】

50

前記基質／抗体／抗体複合体混合物を対比染色することが、60秒間以下実施される、請求項246に記載の方法。

【請求項248】

前記基質／抗体／抗体複合体混合物を対比染色することが、10秒間以下実施される、請求項246に記載の方法。

【請求項249】

前記対比染色が、ヘマトキシリンである、請求項246～248のいずれか1項に記載の方法。

【請求項250】

前記酵素活性が、ペルオキシダーゼ活性である、請求項246～249のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項251】

前記発色基質が、ペルオキシダーゼ基質である、請求項250に記載の方法。

【請求項252】

前記酵素活性が、アルカリホスファターゼ活性である、請求項246～249のいずれか1項に記載の方法。

【請求項253】

前記発色基質が、ホスファターゼ基質である、請求項252に記載の方法。

【請求項254】

前記一次抗体が、モノクローナル抗体である、請求項246～253のいずれか1項に記載の方法。 20

【請求項255】

前記二次抗体が、モノクローナル抗体である、請求項246～254のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2020年11月18日出願の米国仮特許出願第63／115,317号の優先権の利益を主張する。 30

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-1 (Interleukin-1、IL-1) 受容体関連キナーゼ4 (Interleukin-1 (IL-1) Receptor-Associated Kinase 4、IRAK4) は、Toll/IL-1受容体 (Toll/IL-1 receptor、TIR) によるシグナル伝達において欠くことのできない役割を果たすセリン/トレオニンキナーゼ酵素である。多様なIRAK酵素は、インターロイキン-1受容体 (interleukin-1 receptor、IL-1R) 及びToll様受容体 (Toll-like receptor、TLR) によって媒介されるシグナル伝達経路における重要な成分である (Janssens, S, et al. Mol. Cell. 11, 2003, 293-302)。哺乳動物IRAKファミリーには4つのメンバー: IRAK1、IRAK2、IRAKM3、及びIRAK4が存在する。これらのタンパク質は、MyD88ファミリーアダプタータンパク質との相互作用を媒介する典型的なN末端デスドメイン及び中心に位置するキナーゼドメインを特徴とする。IRAKタンパク質及びMyD88は、IL-18受容体 (Kanakaraj, et al. J. Exp. Med. 189 (7): 1999, 1129-38) 及びLPS受容体 (Yang, et al., J. Immunol. 163, 1999, 639-643) の活性化によって誘発されるシグナルを含む、IL-1R受容体に由来するシグナル以外のシグナルの伝達において役割を果たすことが示されている。哺乳動物IRAKファミリーの4つのメンバーのうち、IRAK4は、「マスターIRAK」であると考えられる。過剰発現条 40 50

件下で、全てのIRAKは、核因子- κ B (nuclear factor- κ B、NF- κ B) 及びストレス誘導性マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (mitogen activated protein kinase、MAPK) シグナル伝達カスケードの活性化を媒介することができる。しかしながら、IRAK-1及びIRAK4のみが、活性なキナーゼ活性を有することが示されている。IRAK-1キナーゼ活性は、IL-1誘導性NF- κ B活性化における機能のためにはなくてもよいが (Kanakaraj et al., J. Exp. Med. 187 (12), 1998, 2073-2079) 及び (Xiaoxia Li, et al, Mol. Cell. Biol. 19 (7), 1999, 4643-4652)、IRAK4は、シグナル伝達のためにキナーゼ活性を必要とする (Li S, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99 (8), 2002, 5567-5572) 及び (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279 (39); 2004, 40653-8)。Toll様/IL-1Rシグナル伝達及び免疫学的防御におけるIRAK4の中心的役割を考慮すると、IRAK4阻害剤は、炎症性疾患、敗血症及び自己免疫障害における貴重な治療薬として関連付けられている (Wietek C, et al, Mol. Interv. 2:2002, 212-215)。

10

【0003】

IRAK4を欠如するマウスは生存可能であり、IL-1、IL-18、又はLPSに応答した炎症性サイトカイン産生の完全な抑止を示す (Suzuki et al. Nature, 416 (6882), 2002, 750-756)。同様に、IRAK4を欠如するヒト患者は、重度に免疫不全であり、これらのサイトカインに応答しない (Medvedev et al. J. Exp. Med., 198 (4), 2003, 521-531及びPicard et al. Science 299 (5615), 2003, 2076-2079)。不活性IRAK4を含むノックインマウスは、リポ多糖及びCpG誘導性ショック完全に耐性であり (Kim TW, et al. J Exp Med 204:2007, 1025-36) 及び (Kawagoe T, et al. J Exp Med 204 (5):2007, 1013-1024)、IRAK4キナーゼ活性が、TLRリガンドに応答したサイトカイン産生、MAPKの活性化、及びNF- κ B調節遺伝子の誘導に必須であることを示した (Koziczak-Holbro M, et al. J Biol Chem; 282 (18):2007; 13552-13560)。マウスにおけるIRAK4キナーゼ (IRAK4 kinase、IRAK4 KI) の不活性化により、炎症細胞のCNSへの浸潤の減少及び抗原特異的CD4+T細胞媒介性IL-17産生の減少に起因して、EAEに対する耐性をもたらされる (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183 (1), 2009, 568-577)。

20

30

【0004】

非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin lymphoma、NHL) は、成人における最も一般的な血液悪性腫瘍であり、米国では2020年に推定で約7万8000人の新たな症例があり、約2万人が死亡している。NHLを駆動する分子病理は多様であるが、共通事項はNF- κ Bシグナル伝達経路の活性に対するものである。この経路を駆動する同定されている特定の分子変化は、NHLのサブセットである。例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma) (以下、「DLBCL」とも称する) は、リンパ節又はリンパ系の外側、胃腸管、精巣、甲状腺、皮膚、乳房、骨、又は脳において生じ得る侵襲性リンパ腫である。DLBCLは、抗体産生を担う白血球の一種であるB細胞のがんである。これは成人の間で最も一般的なタイプの非ホジキンリンパ腫であり、年間発生率は100,000人当たり7~8症例/年である。このがんは、主に高齢者に発生し、診断年齢の中央値は約70歳であるが、稀な症例では小児及び若年成人にも発生し得る。DLBCLは侵襲性腫瘍であり、この病気の最初の徴候は、典型的には、塊の急速な成長が観察されることである。5年生存率はわずか58%である。DLBCLは、その起源の細胞に従って命名され、胚中心B細

40

50

胞様 (germinal center B-cell-like、GCB) 及び活性化 B 細胞様 (activated B-cell-like、ABC) を含む、サブタイプを有する。それらは、より悪い予後を有する点で異なり、いくつかの場合には、治療に対する特殊なアプローチを必要とする。

【0005】

NHL の別の例は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia、WM) である。WM は、2 つタイプの B 細胞であるリンパ形質細胞様細胞及び形質細胞に罹患する非ホジキンリンパ腫である。WM は、この疾患に罹患する細胞によって作られ、かつ分泌される、高レベルの循環抗体である免疫グロブリン M (immunoglobulin M、IgM) を特徴とする。WM は希少疾患であり、米国では年間約 1,500 症例しかない。WM に対する単一の承認された治療はなく、疾患の分子的基础の知識の差に起因して臨床転帰に著しい変動がある。客観的奏効率は高い (>80%) が、完全奏効率は低い (0~15%)。

10

【0006】

他の種類の非ホジキンリンパ腫には、マンツル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma、MCL)、辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma、MZL)、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma、FL)、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia、CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic lymphoma、SLL)、CNS リンパ腫、及び精巣リンパ腫が含まれる。非ホジキンリンパ腫は、感染体 (エプスタイン・バー・ウイルス、C 型肝炎ウイルス、及びヒト T 細胞白血病ウイルス)、放射線及び化学療法治療、並びに自己免疫疾患などの様々な因子によって引き起こされ得る。一群として、非ホジキンリンパ腫には、米国人口の 2.1% がその生涯を通じて罹患する。診断後 5 年を超えて生存する人の割合は 71% である。

20

【0007】

上記を考慮すると、がん及び IRAK4 に関連する他の疾患の治療のための追加の療法に対する明確かつ満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【0008】

ある特定の態様では、本開示は、対象における疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、対象から生物学的試料を得ることと、生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現を測定することと、リン酸化 NF- κ B の発現のレベルを、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較することと、リン酸化 NF- κ B の発現が、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較して上昇している場合、IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤から選択される IRAK4 修飾化合物を対象に投与することと、を含む。

30

【0009】

ある特定の態様では、本開示は、生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B p50 (p-p50) の発現上昇を検出するための方法を提供し、この方法は、生物学的試料を、NF- κ B p-p50 に特異的な一次抗体と接触させ、それによって抗体-NF- κ B p-p50 複合体を生成させることと、抗体-NF- κ B p-p50 複合体を二次抗体と接触させ、それによって抗体/抗体複合体混合物を生成させることと、二次抗体が一次抗体に特異的であり、二次抗体が酵素活性を有する、生成させることと、酵素活性用の発色基質で抗体/抗体複合体混合物を処理し、それによって基質/抗体/抗体複合体混合物を生成させることと、基質/抗体/抗体複合体混合物を対比染色することと、

40

50

を含む。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】特定の投与量の化合物1を受けたヒト患者に対する用量依存的な客観的応答を示す。

【図2】アダプタータンパク質MYD88とのIRAK1／4複合体の概略図である。基質がIL-R1又はTLRに結合した後、MYD88活性化によってIRAK4／1複合体が動員され、IRAK-1リン酸化を可能にする。次いで、リン酸化されたIRAK-1は、TRAF-6に結合し、NF-κBシグナル伝達を活性化し、炎症及び腫瘍促進を引き起こす。MYD88-L265P変異は、この経路の持続的なアップレギュレーションをもたらす。化合物1はIRAK4を阻害する。

10

【図3】特定の投与量の化合物1を受けたヒト患者に対する用量依存的な客観的応答を示す。

【図4】化合物1を受けた特定のヒト患者の応答を示す。

【図5A】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

【図5B】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

【図5C】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

20

【図6】イブルチニブと組み合わせた化合物1の有効性を示す。化合物1とイブルチニブとの組み合わせは、化合物1又はイブルチニブのいずれかの単独と比較して、腫瘍増殖の相乗的低減を示した。

【図7】ヒトにおける例示的な投与量の化合物1の経口薬理学的プロファイルを示す。経口投与後、化合物1は急速に吸収され、投与後0.5～8時間で最大血漿濃度が観察される。化合物1は、用量に比例した曝露の増加を示し、約6時間の半減期を有する。複数回の1日単回用量の投与後、蓄積は最小限から全く観察されない。中程度の蓄積が、複数回の1日2回用量の投与後の定常状態で観察される。要約すると、化合物1の経口薬物動態は望ましい。

【図8】300mg BIDを受けた対象の腫瘍量の減少率を示す。化合物1は、1～2年の試験中の3人の患者を含む、RP2Dにおいて許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示す。

30

【図9A】初代MDS／AML造血幹細胞及び前駆細胞（Hematopoietic Stem and Progenitor Cell、HSCP）からの赤血球分化に対する例示的濃度の化合物1の効果を示す。

【図9B】初代MDS／AML造血幹細胞及び前駆細胞（HSCP）からの好中球分化に対する例示的濃度の化合物1の効果を示す。

【図10A】12.5mg/kgで6週間治療した後の白血病ゼログラフにおける脾重量に対する化合物1の効果を示す。

【図10B】12.5mg/kgで6週間治療した後の白血病ゼログラフにおける肝臓重量に対する化合物1の効果を示す。

40

【図10C】12.5mg/kgで6週間治療した後の白血病ゼログラフにおける骨髓中の白血病細胞%に対する化合物1の効果を示す。化合物1は、THP-1ゼログラフにおける疾患負荷を減少させた。

【図11】実施例4に記載される試験の設計を示す。

【図12A】NF-κBホスホ-p50の発現に対する化合物1の効果を示す。治療前の生検試料におけるNF-κBホスホ-p50タンパク質発現は、リンパ腫収縮または疾患安定と相関した。SDは疾患安定を指し、PDは疾患進行を指す。

【図12B】NF-κBホスホ-p50の発現に対する化合物1の効果を示す。NF-κBホスホ-p50の発現の阻害は、化合物1がIRAK4を阻害し、NF-κBを下方制

50

御していることを示す。化合物 1 で処理している間は NF- κ B ホスホ-p50 の発現は阻害される（陽性が陰性へと変化する）。

【図 1 2 C】ヒト扁桃腺細胞及びリンパ腫細胞における NF- κ B ホスホ-p50 の発現を示す。リンパ腫細胞では NF- κ B ホスホ-p50 の発現が増加している。

【図 1 3 A】DMSO または化合物 1 で処理した OCL-LY10 細胞のウェスタンブロットである。化合物 1 での処理によって NF- κ B ホスホ-p50 の発現が下方制御された。

【図 1 3 B】DMSO または化合物 1 で処理した AML 細胞のウェスタンブロットである。化合物 1 での処理によって NF- κ B ホスホ-p50 の発現が下方制御された。

【図 1 4 A】AML 患者から得られた FFPE BM 試料の代表的な写真であり、試料において NF- κ B p-p50 が発現していることを示す。

【図 1 4 B】AML 患者から得られた FFPE BM 試料の代表的な写真であり、試料において NF- κ B p-p50 が発現していることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

IRAK4 が活性化されると、NF- κ B の DNA 結合及び転写活性に必要な NF- κ B p50 のリン酸化を含めて、NF- κ B シグナル伝達経路が活性される (Hou S et al. Phosphorylation of serine 337 of NF- κ B p50 is critical for DNA binding. J Biol Chem. 2003)。NF- κ B p-p50 の細胞発現レベルの上昇及び NF- κ B の活性化は、細胞において生物学的に活性な IRAK4 が発現していることを示す。

【0012】

一態様では、本開示は、対象における疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、

対象から生物学的試料を得ることと、

生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現を測定することと、

リン酸化 NF- κ B の発現のレベルを、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較することと、

リン酸化 NF- κ B の発現が、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較して上昇している場合、IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤から選択される IRAK4 修飾化合物を対象に投与することと、を含む。

【0013】

別の態様では、本開示は、対象における IRAK4 介在性の疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、

対象から生物学的試料を得ることと、

生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現を測定することと、

リン酸化 NF- κ B の発現のレベルを、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較することと、

リン酸化 NF- κ B の発現が、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベルと比較して上昇している場合、IRAK4 阻害剤または IRAK4 分解剤から選択される IRAK4 修飾化合物を対象に投与することと、を含む。

【0014】

さらに別の態様では、本開示は、対象における疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、

対象から生物学的試料を得ることと、

生物学的試料におけるリン酸化 NF- κ B の発現を測定することと、

リン酸化 NF- κ B の発現のレベルを、参照におけるリン酸化 NF- κ B の発現のレベル

10

20

30

40

50

と比較することと、

リン酸化NF-κBの発現が、参照におけるリン酸化NF-κBの発現のレベルと比較して上昇していない場合、IRAK4修飾化合物ではない薬物を対象に投与することと、を含む。

【0015】

ある特定の実施形態では、前述の方法は、参照を得ることをさらに含む。ある特定の実施形態では、参照は、疾患または障害に罹患していない1対象または複数の対象から得られる値である。ある特定の好ましい実施形態では、値は、生物学的試料と同じ生物学的供給源（例えば、組織、血液、または他の体液）から得られる。ある特定の実施形態では、値は、組織または血液から得られる。

10

【0016】

ある特定の好ましい実施形態では、リン酸化NF-κBは、NF-κB p-p50である。ある特定の好ましい実施形態では、方法は、NF-κB p-p50の発現が上昇している場合、IRAK4阻害剤またはIRAK4分解剤を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p50の発現は、核発現である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p50の発現は、細胞質発現である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p50の発現は、核発現及び細胞質発現が組み合わさったものである。

【0017】

ある特定の好ましい実施形態では、リン酸化NF-κBは、NF-κB p-p65である。ある特定の好ましい実施形態では、方法は、NF-κB p-p65の発現が上昇している場合、IRAK4阻害剤またはIRAK4分解剤を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p65の発現は、核発現である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p65の発現は、細胞質発現である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p65の発現は、核発現及び細胞質発現が組み合わさったものである。

20

【0018】

別の態様では、本開示は、生物学的試料におけるNF-κB p-p50の発現上昇を検出するための方法を提供し、この方法は、生物学的試料を、NF-κB p-p50に特異的な一次抗体と接触させ、それによって抗体-NF-κB p-p50複合体を生成させることと、抗体-NF-κB p-p50複合体を二次抗体と接触させ、それによって抗体/抗体複合体混合物を生成させることと、二次抗体が一次抗体に特異的であり、二次抗体が酵素活性を有する、生成させることと、酵素活性用の発色基質で抗体/抗体複合体混合物を処理し、それによって基質/抗体/抗体複合体混合物を生成させることと、基質/抗体/抗体複合体混合物を対比染色することと、を含む。

30

【0019】

ある特定の実施形態では、基質/抗体/抗体複合体混合物を対比染色することは、60秒間以下実施される。ある特定の実施形態では、基質/抗体/抗体複合体混合物を対比染色することは、10秒間以下実施される。

40

【0020】

ある特定の実施形態では、対比染色は、ヘマトキシリンである。

【0021】

ある特定の実施形態では、酵素活性は、ペルオキシダーゼ活性である。ある特定の実施形態では、発色基質は、ペルオキシダーゼ基質である。

【0022】

他の実施形態では、酵素活性は、アルカリホスファターゼ活性である。ある特定の実施形態では、発色基質は、ホスファターゼ基質である。

50

【0023】

ある特定の実施形態では、一次抗体は、モノクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、二次抗体は、モノクローナル抗体である。

【0024】

IRAK4阻害剤

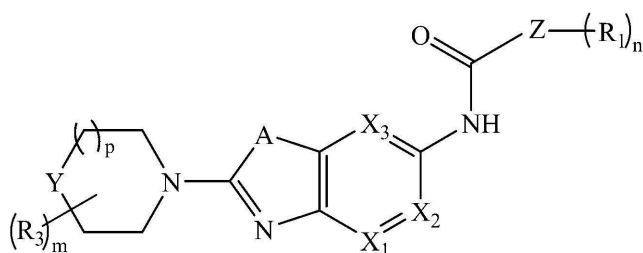
広くは、本明細書に開示の方法は、任意のIRAK4阻害剤を用いて実施され得る。例えば、方法は、PCT/IB2015/050119、PCT/IB2015/050217、PCT/IB2015/0054620、PCT/IB2016/054203、及び／またはPCT/IB2016/054229に開示のIRAK4阻害剤を使用して実施され得るものであり、前述の国際出願のそれぞれの内容は、参照によって本明細書に完全に組み込まれる。

10

【0025】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、式I：

【化1】



20

(I)

またはその薬学的に許容される塩
によって表され、

式中、

X_1 及び X_3 は、独立して、CH または N であり、 X_2 は、 CR_2 または N であるが、但し、 X_1 、 X_2 、または X_3 のうちの 1 つのみが N であり、

A は、O または S であり、

Y は、 $-CH_2-$ または O であり、

Z は、アリールまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または $-NR_aR_b$ であり、

R_2 は、水素、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アルキル、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルであり、

R_3 は、存在ごとに、アルキルまたはヒドロキシルであり、

R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、アシル、またはヘテロシクリルであり、

「m」及び「n」は、独立して、0、1、または2であり、

「p」は、0または1である。

30

40

【0026】

ある特定の実施形態では、A は、O または S であり、Y は、 $-CH_2-$ または O であり、Z は、アリールまたはヘテロシクリルであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、「m」は、0であり、「n」は、1である。

【0027】

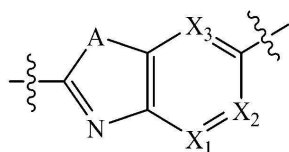
50

他の実施形態では、Aは、OまたはSであり、Yは、 $-CH_2-$ またはOであり、Zは、アリールまたはヘテロシクリルであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、「m」及び「n」は、独立して、0、1、または2であり、「p」は、0または1である。

【0028】

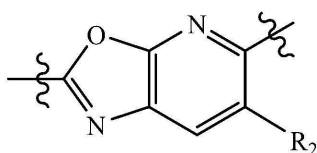
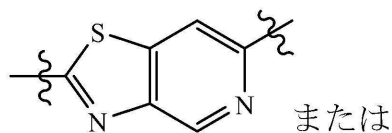
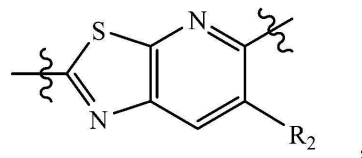
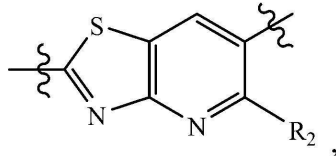
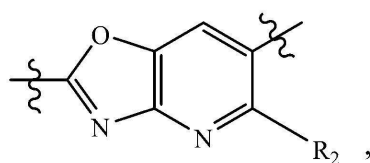
ある特定の実施形態では、

【化2】



は、

【化3】



または

である。

【0029】

ある特定の実施形態では、Zは、アリールまたは5員もしくは6員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、Zは、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1H-テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、及びアザビシクロ[3.2.1]オクタニルから選択される、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、これらのそれぞれが、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または $-NR_aR_b$ によって任意選択で置換され、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはアシルである。

【0030】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、式(IA)：

10

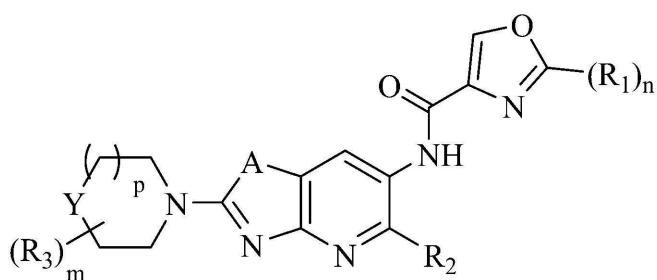
20

30

40

50

【化 4】



(I A)

10

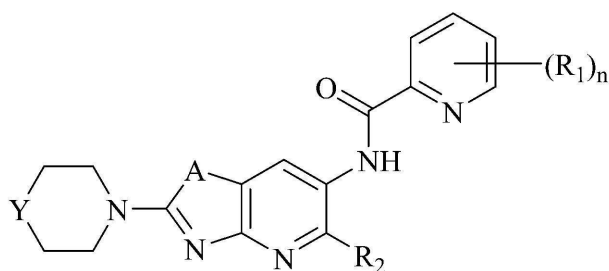
またはその薬学的に許容される塩によって表される。ある特定の実施形態では、Aは、OまたはSであり、Yは、 $-CH_2-$ またはOであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、「m」は、0であり、「n」は、1である。他の実施形態では、Aは、OまたはSであり、Yは、 $-CH_2-$ またはOであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、「m」及び「n」は、独立して、0、1、または2である。

20

【0031】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、式(I B)：

【化 5】



(I B)

30

またはその薬学的に許容される塩によって表される。ある特定の実施形態では、Aは、OまたはSであり、Yは、 $-CH_2-$ またはOであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、「n」は、1である。他の実施形態では、Aは、OまたはSであり、Yは、 $-CH_2-$ またはOであり、 R_1 は、存在ごとに独立して、ハロまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルであり、 R_2 は、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択され、「m」及び「n」は、独立して、0、1、または2である。

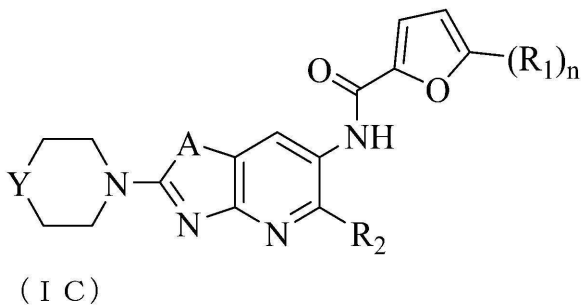
40

50

【 0 0 3 2 】

ある特定の実施形態では、I R A K 4 阻害剤は、式 (I C) :

【 化 6 】



10

またはその薬学的に許容される塩によって表される。

【 0 0 3 3 】

ある特定の実施形態では、 R_1 は、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素またはアシルである。他の実施形態では、 R_1 は、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アミノアルキル、ハロ、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素またはアシルである。さらに他の実施形態では、 R_1 は、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、ハロ、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ であり、 R_a 及び R_b は、独立して、水素、アルキル、またはヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、 R_1 は、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、またはペリリジニルである。ある特定の実施形態では、 R_1 は、任意選択で置換されたピラゾリルであり、置換基は、アルキル、ヒドロキシル、または $-NR_aR_b$ である。他の実施形態では、 R_1 は、ハロである。

20

【 0 0 3 4 】

ある特定の実施形態では、 R_2 は、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択される。ある特定の実施形態では、 R_2 は、水素、シクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり、置換基は、アミノ、ハロ、またはヒドロキシルから選択される。ある特定の実施形態では、 R_2 は、ペリリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ペラジニル、アゼチジニル、ピラゾリル、フラニル、またはアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニルから選択される、任意選択で置換されたヘテロシクリルであり、置換基は、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、またはアミノである。ある特定の実施形態では、 R_2 は、ペリリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、またはペラジニルである。他の実施形態では、 R_2 は、水素である。さらに他の実施形態では、 R_2 は、シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、 R_2 は、シクロプロピルである。

30

【 0 0 3 5 】

ある特定の実施形態では、 R_3 は、アルキルである。

40

【 0 0 3 6 】

ある特定の実施形態では、 m は、0 であり、 p は、1 である。他の実施形態では、 m は、0 または 2 であり、 p は、0 または 1 である。

【 0 0 3 7 】

ある特定の実施形態では、I R A K 4 阻害剤は、

6'-アミノ-N-(2-モルホリノオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン-6-イル) - [2 , 3'-ビピリジン] -6-カルボキサミド、
6'-アミノ-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン-6-イル) - [2 , 3'-ビピリジン] -6-カルボキサミド塩酸塩、

50

N - (5 - シクロプロピル - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、
 N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド塩酸塩、
 N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、
 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 6 - クロロ - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ピコリンアミド、
 N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、
 2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 (S) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 6' - アミノ - N - (2 - モルホリノオキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - カルボキサミド、
 6' - アミノ - N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - カルボキサミド、
 6' - アミノ - N - (2 - モルホリノチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - カルボキサミド、
 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 6' - アミノ - N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - カルボキサミド、
 N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、
 3 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ベンズアミド、
 2 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - (2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ベンズアミド、
 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、
 N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド、
 N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (2, 5 - ジモルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 -

カルボキサミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (6-メトキシピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-ヒドロキシピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

2- (2-ヒドロキシピリジン-3-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (6-ヒドロキシピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

2- (2-メトキシピリジン-4-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

2- (2-メチルピリジン-3-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

2- (3-メチルピリジン-4-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (3-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

2- (6-メチルピリジン-3-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド、

N- (2, 5-ジ (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (6-メチルピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(S) -N- (5- (3-アミノピロリジン-1-イル) -2-モルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(S) -N- (5- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -2-モルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(R) -N- (5- (3-アミノピロリジン-1-イル) -2-モルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(R) -N- (5- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -2-モルホリノオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(S) -2- (3-アミノピロリジン-1-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド、

(S) -6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド、

(S) -6- (3-アミノピロリジン-1-イル) -N- (2-モルホリノ-5- (ピペリジン-1-イル) オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) ピコリンアミド、

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - シクロプロピル - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - 2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (5 - シクロプロピル - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリンアミド塩酸塩、

6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ピコリンアミド、

N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジ (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ピコリンアミド、

(S) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (

10

20

30

40

50

- ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド、
 (S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド、
 (S)-N-(2, 5-ジ(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド、
 (S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-N-(2-モルホリノ-5-(ピペリジン-1-イル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド、
 (S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド、
 (S)-N-(5-シクロプロピル-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (R)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-(アゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピコリンアミド、
 N-(5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-N-(5-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) ピコリンアミド

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩

10

20

30

40

50

N - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

10

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、

30

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

N - (5 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

40

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

50

N - (5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノオキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

10

(S) - N - (5 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (2 - モルホリノ - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - (3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

30

N - (2 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) フラン - 3 - カルボキサミド塩酸塩、

40

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩、

N - (5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - モルホリノチアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カ

50

ルボキサミド、

N-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、及び

N-(5-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-2-モルホリノチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩、

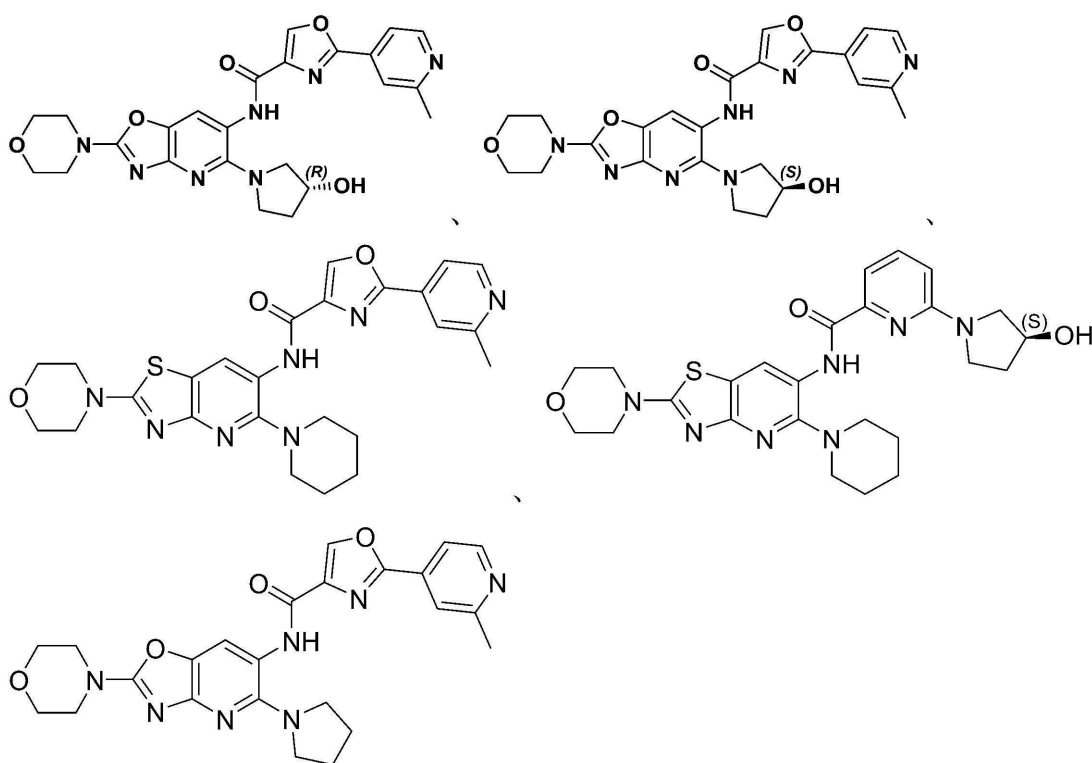
またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体から選択される。

10

【0038】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、

【化7】



20

、または

30

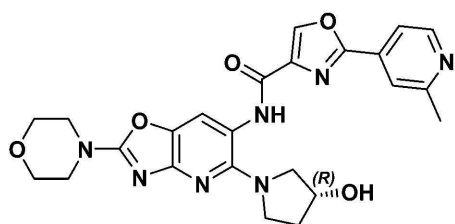
である。

【0039】

ある特定の好ましい実施形態では、IRAK4阻害剤は、

【化8】

40

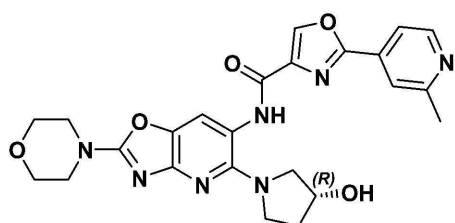


(化合物1)

である。他の好ましい実施形態では、IRAK4阻害剤は、

50

【化 9】



の薬学的に許容される塩である。

10

【0040】

化合物 1 は、対象において所望の応答を誘発する任意の量又は様式で投与され得る。例えば、100～400mg の化合物 1 を対象に 1 日 2 回投与することができ、又は 200～1000mg の化合物 1 を対象に 1 日 1 回投与することができる。特定の実施形態では、100～400mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の実施形態では、200～400mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の好ましい実施形態では、250～350mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の実施形態では、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 125mg、約 150mg、約 175mg、約 200mg、約 225mg、約 250mg、約 275mg、約 300mg、約 325mg、約 350mg、約 375mg、約 400mg、約 425mg、約 450mg、約 475mg、又は約 500mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の実施形態では、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 200mg、約 225mg、約 250mg、約 275mg、約 300mg、約 325mg、約 350mg、約 375mg、又は約 400mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の実施形態では、約 50mg、約 100mg、約 200mg、又は約 300mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特定の実施形態では、約 50mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 200mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 225mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 250mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 275mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。特に好ましい実施形態では、約 300mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 325mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 350mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 375mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。他の実施形態では、約 400mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回投与される。

20

30

【0041】

ある特定の実施形態では、約 25mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 125mg、約 150mg、約 175mg、約 200mg、約 225mg、約 250mg、約 275mg、約 300mg、約 325mg、約 350mg、約 375mg、約 400mg、約 425mg、約 450mg、約 475mg、または約 500mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。ある特定の実施形態では、約 50mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。ある特定の実施形態では、約 75mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。ある特定の実施形態では、約 100mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。ある特定の実施形態では、約 125mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。ある特定の実施形態では、約 150mg の化合物 1 が対象に 1 日 1 回投与される。

40

【0042】

特定の好ましい実施形態では、化合物 1 が対象に経口投与される。特定の実施形態では、約 50mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回経口投与される。他の実施形態では、約 200mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回経口投与される。他の実施形態では、約 250mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回経口投与される。特に好ましい実施形態では、約 300mg の化合物 1 が対象に 1 日 2 回経口投与される。他の実施形態では、約 325mg の化合物 1 が

50

対象に1日2回経口投与される。他の実施形態では、約350mgの化合物1が対象に1日2回経口投与される。他の実施形態では、約375mgの化合物1が対象に1日2回経口投与される。他の実施形態では、約400mgの化合物1が対象に1日2回経口投与される。他の実施形態では、約50mgの化合物1が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約75mgの化合物1が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約100mgの化合物1が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約125mgの化合物1が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約150mgの化合物1が対象に1日1回投与される。

【0043】

他の実施形態では、IRAK4阻害剤は、PF-06650833またはBAY1830839である。

【0044】

IRAK4分解剤

ある特定の実施形態では、方法は、IRAK4分解剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、IRAK4分解剤は、KT-474である。

【0045】

併用療法

本明細書に開示の方法のある特定の実施形態では、方法は、BCL-2阻害剤を対象に共同投与することをさらに含む。ある特定の好ましい実施形態では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。ある特定の実施形態では、方法は、400mgのベネトクラクスを毎日投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、ベネトクラクスは、経口投与される。ある特定の好ましい実施形態では、方法は、400mgのベネトクラクスを毎日経口投与することをさらに含む。

【0046】

他の実施形態では、方法は、BTK阻害剤を対象に共同投与することをさらに含む。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM71224である。ある特定の実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、またはHM71224である。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、アカラブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、200mgのアカラブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、アカラブルチニブが、経口投与される。特定の実施形態では、方法は、200mgのアカラブルチニブを毎日経口投与することを含む。特定の好ましい実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、420mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。他の実施形態では、方法は、420mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、イブルチニブが、経口投与される。特定の好ましい実施形態では、420mgのイブルチニブを毎日経口投与する。他の好ましい実施形態では、方法は、560mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、ザヌブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、160mgのザヌブルチニブを1日2回投与する。他の実施形態では、方法は、320mgのザヌブルチニブを1日1回投与することを含む。特定の実施形態では、ザヌブルチニブが、経口投与される。特定の実施形態では、方法は、160mgのザヌブルチニブを1日2回経口投与することを含む。他の実施形態では、方法は、320mgのザヌブルチニブを1日1回経口投与することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、ABT-737、BAY-1143572、5-フルオロウラシル、酢酸アビラテロン、アセチルコリン、ado-トラスツズマブエムタンシン、アフアチニブ、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アミノレプリン酸、アナストロゾール、アナストロゾール、アプレピタント、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼエルウィニアクリサンチミー、アテソリズマブ、アキシチニブ、アザシチジン、ベリノスタット、ベンダムスチン、ベンジルイソチオシアネート、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ブレ

10

20

30

40

50

オマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クロファラビン、コビメチニブ、コパンリシブ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デフィブロチドナトリウム、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デキサメタゾン、デクスラゾキサン、ジヒドロテストステロン（DHT）、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドキソルビシン、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エンザルタミド、エピルビシン、メシル酸エリブリン、エルロチニブ、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、エキセメスタン、フィルグラスチム、リン酸フルダラビン、フルタミド、フルベストラント、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、グルカルピダーゼ、酢酸ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インターフェロンアルファ-2b、イピリムマブ、イリノテカン、イクサベピロン、イキサゾミブ、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レンバチニブ、レトロゾール、ロイコボリン、ロイブロリド、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ナビトクラクス、ネシツムマブ、ネララビン、ネツピタント、ニロチニブ、ニルタミド、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、オラパリブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オゾガマイシン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パミドロネート、パニツムマブ、パノビノスタット、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペムブロリズマブ、ペメトレキセド、ペルツズマブ、プレリキサホル、ポマリドミド、ポナチニブ、プララトレキサート、プレドニゾン、プロカルバジン、プロプラノロール、塩化ラジウム223、ラロキシフェン、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、リツキシマブ、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルキシロチニブ、シルツキシマブ、シプロイセル- ϵ 、ソニデギブ、ソラフェニブ、スニチニブ、タリモジーン・ラハーパレブベック、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チピラシル、トポテカン、トレミフェン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、トリフルリジン、ウリジントリアセテート、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット、ziv-アフリベルセプト、ゾレドロン酸、及びそれらの薬学的に許容される塩のうちの1つ以上を共同投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾンのうちの1つ以上である。

【0047】

疾患及び障害

本明細書に開示の方法は、多くの疾患及び障害の治療に関する。例えば、方法は、IRAK4と関連する疾患及び障害の治療に使用され得る。特定の実施形態では、疾患又は障害は、がん、好ましくは、血液悪性腫瘍、例えば、白血病又はリンパ腫、例えば非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病（myelogenous leukemia）、骨髄性白血病（myeloid leukemia）（例えば、急性骨髄性白血病）、骨髄異形成症候群、リンパ芽球性白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、慢性リンパ球性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）、高リスクCLL、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）（例えば、DLBCL又はABC-DLBCL）、マントル細胞リンパ腫

(mantle cell lymphoma、MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(Waldenström's、WM)、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫(marginal zone lymphoma、MZL)、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、形質転換高悪性度B細胞リンパ腫(transformed high grade B-cell lymphoma、HGBL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(lymphoplasmacytic lymphoma、LPL)、中枢神経系リンパ腫(central nervous system lymphoma、CNSL)、又はMALTリンパ腫である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病である。他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病(例えば、急性骨髄性白血病)である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia)(例えば、AML)である。特定の実施形態では、AMLは、原発性AMLである。他の実施形態では、AMLは、二次性AMLである。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群である。特定の実施形態では、骨髄異形成症候群は高悪性度である。他の実施形態では、骨髄異形成症候群は低悪性度である。特定の実施形態では、骨髄異形成症候群は高リスクである。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、リンパ芽球性白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病(CLL)である。特定の実施形態では、CLLは、高リスクCLLである。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、小リンパ球性リンパ腫(SLL)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、活性化B細胞様(ABC)DLBCLである。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、胚中心B細胞様(GCB)DLBCLである。特定の実施形態では、DLBCLは、節外性である。特定の実施形態では、DLBCLは、節外性脚リンパ腫、節外性精巣リンパ腫、又は節外性非特定(not otherwise specified、NOS)型リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫である。更なる実施形態では、血液悪性腫瘍は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、多発性骨髄腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、辺縁帯リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、バーキットリンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、形質転換高悪性度B細胞リンパ腫(HGBL)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、CNSリンパ腫である。更に他の実施形態では、CNSリンパ腫は、原発性CNSリンパ腫(primary CNS lymphoma、PCNSL)である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、MALTリンパ腫である。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性であり得る。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、BTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に耐性である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、血液悪性腫瘍は、イブルチニブによる治療に対して耐性である。

10

20

30

40

50

【0048】

特定の実施形態では、がんは、脳がん、腎臓がん、肝臓がん、胃がん(stomach cancer)、陰茎がん、膣がん、卵巣がん、胃がん(gastric cancer)、乳がん、膀胱がん、結腸がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、子宮頸がん、表皮がん、前立腺がん、頭頸部がんから選択される。特定の好ましい実施形態では、がんは、膵臓がんである。他の実施形態では、がんは、結腸がんである。特定の実施形態では、がん

は、固形腫瘍である。様々なそのような実施形態では、がんは、再発性又は難治性であり得る。特定の実施形態では、上記のがんは、BTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記のがんは、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、がんは、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、がんは、イブルチニブによる治療に対して耐性である。

【0049】

他の実施形態では、疾患又は障害は、炎症性疾患又は障害である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、自己免疫疾患又は障害である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球瘍、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性吸収不良症候群、自己免疫性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部又は後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型腎症、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋肉消耗、異化作用障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無汗性蕁麻疹異形成、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、脾炎、遺伝性周期熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、線維症、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘発性疾患、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease、COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧症、多発性神経炎、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植拒絶反応、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、蕁麻疹、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、外陰炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性又は慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin Associated Periodic Syndrome、CAPS）、及び骨関節症である。特定の好ましい実施形態では、炎症性疾患又は障害は、高サイトカイン血症である。特定の実施形態では、高サイトカイン血症は、感染体によって誘導される。特定の実施形態では、感染体は、ウイルスである。特定の好ましい実施形態では、ウイルスは、コロナウイルス（例えば、COVID-19）である。他の実施形態では、感染体は、細菌である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、移植片対宿主病（graft vs host disease、GVHD）である。特定の実施形態では、GVHDは、慢性移植片対宿主病（chronic graft vs host disease、cGVHD）である。特定の実施形態では、GVHDは、強皮症性GVHD、ステロイド耐性GVHD、シクロスポリン耐性GVHD、GVHD、口腔GVHD、網状口腔GVHD、びらん性GVHD、又は潰

10

20

30

40

50

瘍性口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、強皮症性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、網状口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、びらん性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、潰瘍性口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、重複型慢性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、古典的慢性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、ステロイド耐性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、シクロスポリン耐性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、難治性である。特定の実施形態では、GVHDは、再発性である。

【0050】

特定の実施形態では、上記の疾患又は障害は、BTK阻害剤単独による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記の疾患又は障害は、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、イブルチニブ、アカラルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、疾患又は障害は、イブルチニブによる治療に耐性である。

【0051】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、慢性貧血に関連する。特定の実施形態では、疾患又は障害は、慢性貧血である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、輸血依存性に関連する。

【0052】

特定の実施形態では、対象は、ヒト成人である。

【0053】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約50mgの投与量で1日1回経口投与され、疾患または障害は、DLBCLである。ある特定の実施形態では、DLBCLは、再発性または難治性である。

【0054】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約50mgの投与量で1日1回経口投与され、疾患または障害は、FLである。ある特定の実施形態では、FLは、再発性または難治性である。

【0055】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約300mgの投与量で1日1回経口投与され、疾患または障害は、WMである。ある特定の実施形態では、WMは、再発性または難治性である。

【0056】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約50mgの投与量で1日2回経口投与され、疾患または障害は、DLBCLである。ある特定の実施形態では、DLBCLは、再発性または難治性である。

【0057】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約300mgの投与量で1日2回経口投与され、疾患または障害は、LPLである。ある特定の実施形態では、LPLは、再発性または難治性である。

【0058】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約300mgの投与量で1日2回経口投与され、疾患または障害は、GCB DLBCLである。ある特定の実施形態では、GCB DLBCLは、再発性または難治性である。

【0059】

ある特定の実施形態では、IRAK4阻害剤は、化合物1であり、化合物1は、約400mgの投与量で1日2回経口投与され、疾患または障害は、ABC DLBCLである。ある特定の実施形態では、ABC DLBCLは、再発性または難治性である。

【0060】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態では、I R A K 4 阻害剤は、化合物 1 であり、化合物 1 は、約 4 0 0 m g の投与量で 1 日 2 回経口投与され、疾患または障害は、M Z L である。ある特定の
実施形態では、M Z L は、再発性または難治性である。

【 0 0 6 1 】

ある特定の実施形態では、I R A K 4 阻害剤は、化合物 1 であり、化合物 1 は、約 3 0 0 m g の投与量で 1 日 2 回経口投与され、疾患または障害は、M Z L である。ある特定の
実施形態では、M Z L は、再発性または難治性である。

【 0 0 6 2 】

ある特定の実施形態では、I R A K 4 阻害剤は、化合物 1 であり、化合物 1 は、約 3 0 0 m g の投与量で 1 日 2 回経口投与され、疾患または障害は、M A L T である。ある特定の
実施形態では、M A L T は、再発性または難治性である。

10

【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、化合物 1 は、継続的に投与される（例えば、化合物 1 は、休薬日
なしで投与される）。他の実施形態では、化合物 1 は、間欠的に投与される（例えば、化
合物 1 は、1 日以上休薬日によって中断されながら継続的に投与される）。特定の実施
形態では、各休薬日は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13
、又は 14 日間続く。特定の好ましい実施形態では、休薬日は、7 日間続く。更に好まし
い実施形態では、化合物 1 は、3 週間毎日投与され、それに続いて 1 週間の休薬日があり
、任意選択で、それに続いて 3 週間の毎日の投与及び 1 週間の休薬日があり、このサイク
ルは、更に繰り返され得る。特定の実施形態では、前述の投与レジメンは、疾患状態の変
化が観察されるまで（例えば、完全奏効、部分奏効、又は許容できない毒性が観察される
まで）、投与期間と休薬日とを交互にして継続する。化合物 1 を用いてある特定の疾患及
び障害を治療する方法については、P C T / U 2 0 S 2 1 / 0 3 0 1 9 2 に開示されてお
り、当該文献の内容は、参照によって本明細書に完全に組み込まれる。

20

【 0 0 6 4 】

以前の治療

本明細書に開示の方法は、第一選択療法として使用され得、又は 1 種以上の以前の抗がん
療法若しくは抗炎症療法を使用して部分効奏若しくは完全効奏のいずれかを達成できな
かった患者に適用され得る。特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも 1 種の抗がん
療法を受けている。特定の実施形態では、患者は、以前に 1 種の抗がん療法を受けてい
る。他の実施形態では、患者は、以前に 2 種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形
態では、患者は、以前に 3 種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は
、以前に 4 種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に 5 種の
抗がん療法を受けている。特定の実施形態では、少なくとも 1 種の抗がん療法は、抗 C D
2 0 抗体、ナイトロジェンマスタード、ステロイド、プリン類似体、D N A トポイソメラ
ーゼ阻害剤、D N A インターカレーター、チューブリン阻害剤、B C L - 2 阻害剤、プロ
テアソーム阻害剤、t o l l 様受容体阻害剤、キナーゼ阻害剤、S R C キナーゼ阻害剤、
P I 3 K キナーゼ阻害剤、B T K 阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、P D - 1 阻害剤、P D
- L 1 阻害剤、及びメチル化剤、又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形
態では、抗がん療法は、イブルチニブ、リツキシマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、
デキサメタゾン、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン
、ビンクリスチン、ベネトクラクス、イホスファミド、プレドニゾン、オプロゾミブ、イ
キサゾミブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、I M O - 0 8 4 0 0、イデラリシブ、
アンブレラシブ、C B - 8 3 9、フルダラビン、及びサリドマイド、又はそれらの組み合
わせから選択される。特定の実施形態では、抗がん療法は、イブルチニブである。特定の
実施形態では、抗がん療法は、イブルチニブ及びリツキシマブである。特定の実施形態で
は、抗がん療法は、ベンダムスチンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ベンダ
ムスチン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブで
ある。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンである。特
定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ及びリツキシマブである。特定の実施形

30

40

50

態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ、リツキシマブ、及びデキサメタゾンである。特定の実施形態では、クロラムブシルである。特定の実施形態では、抗がん療法は、クラドリビンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、クラドリビン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CHOP-R）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CPR）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブである。特定の好ましい実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブである。特定の好ましい実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブを含む。特定の実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、サリドマイドである。特定の実施形態では、抗がん療法は、サリドマイド及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ベネトクラクスである。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（すなわち、R-CyBorD）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、低メチル化剤である。特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも6サイクルの低メチル化剤を投与されている。特定の実施形態では、抗がん療法は、上記のいずれかの組み合わせであり、例えば、対象は、最初にリツキシマブを受け、次いで後日、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）の組み合わせを受け得る。

10

20

【0065】

特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも1種の抗炎症療法を受けている。特定の実施形態では、患者は、以前に1種の抗炎症療法を受けている。他の実施形態では、患者は、以前に2種の抗炎症療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に3種の抗炎症療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は以前に4種の抗炎症療法を受けている。特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）である。特定の実施形態では、抗炎症療法は、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、エタメタゾンネブ、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、若しくはフルドコルチゾン、又はそれらの組み合わせである。

30

【0066】

対象はまた、他の非化学療法治療、例えば、外科手術、放射線、又は骨髄移植を受けているか、又はそのために準備されていてもよい。特定の実施形態では、対象は、以前にエトポシド化学動員療法（etoposide chemo-mobilization therapy）を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に骨髄移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に幹細胞移植を受けている。特定の実施形態では対象は、以前に自己細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に同種異系幹細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に造血細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前にカルムスチン、エトポシド、シタラビン、及びメルファラン（すなわち、BEAMコンディショニング）を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に再導入療法を受けている。

40

【0067】

対象はまた、後日に追加の治療を必要とするためだけに、以前の療法に対して好ましい転帰を以前に示し得る。特定の実施形態では、対象は、以前に部分奏効を達成している。特定の実施形態では、対象は、以前に良好な部分奏効を達成している。特定の実施形態では、対象は、以前に完全奏効を達成している。特定の実施形態では、がんは、再発性である。特定の実施形態では、がんは、難治性である。

【0068】

対象はまた、対象のがんを療法に対して多かれ少なかれ耐性とする1つ以上の既存の又は発生した遺伝子変異を有し得る。特定の実施形態では、対象は、RICTORにおいて

50

変異を有する。特定の実施形態では、対象は、R I C T O RにおいてN 1 0 6 5 S変異を有する。特定の好ましい実施形態では、対象は、M Y D 8 8において変異を有する。特定のなお更に好ましい実施形態では、上記対象は、M Y D 8 8においてL 2 6 5 P変異を有する。特定の実施形態では、対象は、T E T 2において変異を有する。特定の実施形態では、対象は、C X C R 4において変異を有さない。他の実施形態では、対象は、C X C R 4において変異を有する。特定の実施形態では、対象は、早期の進行を示す。特定の実施形態では、対象は、以前にB T K阻害剤を受けていない。

【0069】

特定の実施形態では、化合物の投与後に、対象は、部分奏効を達成する。特定の実施形態では、化合物の投与後、対象は、良好な部分奏効を達成する。他の実施形態では、化合物の投与後に、対象は、完全奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に部分奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に良好な部分奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に完全奏効を達成する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、5%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、10%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、15%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、20%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、25%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、30%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、35%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、40%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、45%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、50%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、55%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、60%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、65%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、70%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、80%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、85%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、90%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、95%減少する。

【0070】

免疫組織化学染色の実施方法

本開示の方法のある特定の実施形態では、試料におけるN F - κ B p - p 5 0の発現レベルは、免疫組織化学染色によって決定され得る。免疫組織化学染色の実施方法は、当業者に一般に知られている。簡潔に記載すると、組織試料とN F - κ B p - p 5 0またはN F - κ B p - p 6 5に特異的な抗体との接触が行われる。インキュベーション時間を経た後、組織試料は二次抗体と接触される。二次抗体は、一次抗体を認識し、それに結合する。二次抗体は、二次抗体の存在、ひいては一次抗体の存在、ひいてはN F - κ B p - p 5 0またはN F - κ B p - p 6 5の存在の検出に使用される複合体化した活性（例えば、酵素活性）を含み得る。複合体化した活性の例は、検出可能な免疫組織化学的シグナルの創出に有用であることが当業者に知られている任意のものであり得る。二次抗体に適した複合体化酵素には、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（H R P）、アルカリホスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、及びβ - ガラクトシダーゼが含まれ、蛍光プローブ、放射性同位体、化学発光化合物、生物発光化合物、またはそれらの組み合わせも企図される。

【0071】

ある特定の実施形態では、N F - κ B p - p 5 0またはN F - κ B p - p 6 5に特異的な抗体は、商業的に利用可能なN F - κ B p - p 5 0抗体である。ある特定の実施形態では、N F - κ B p - p 5 0またはN F - κ B p - p 6 5に特異的な抗体は、ポリクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、N F - κ B p - p 5 0またはN F - κ B p - p 6 5に特異的な抗体は、モノクローナル抗体である。ある特定の実施形態

では、NF-κB p-p50またはNF-κB p-p65に特異的な抗体は、ウサギ抗体である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p50特異的抗体は、ホスホ-p50 NF-κB (Ser337) (sc-271908) Ab (Santa Cruz Biotechnologyから供給される) である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p65特異的抗体は、ホスホ-p65 NF-κB (Ser536) (ab86299) Ab (Abcamから供給される) である。ある特定の実施形態では、NF-κB p-p65特異的抗体は、ホスホ-p65 NF-κB (Ser276) (ab194726) Ab (Abcamから供給される) である。

【0072】

ある特定の実施形態では、二次抗体は、商業的に利用可能である。ある特定の実施形態では、二次抗体は、ペルオキシダーゼ標識ポリマーが結合したヤギ抗ウサギ免疫グロブリン (EnVision+System-HRPキット (DAKO, Carpinteria, CA) に含まれるものなど) である。

【0073】

本開示の方法では、組織試料におけるNF-κB p-p50またはNF-κB p-p65の発現のレベルが決定された後、当該レベルが、参照試料におけるNF-κB p-p50の発現レベルと比較される。ある特定の実施形態では、参照試料は、組織試料と組織型が同じまたは同等であるが、NF-κB p-p50もしくはNF-κB p-p65の発現レベルが正常であるか、またはNF-κB p-p50もしくはNF-κB p-p65が発現しないことが知られているものである。ある特定の実施形態では、参照試料は、組織試料と組織型が同じであるが、NF-κB p-p50もしくはNF-κB p-p65の発現レベルが正常であるか、またはNF-κB p-p50もしくはNF-κB p-p65が発現しないことが知られている個体または個体群から採取された正常組織または非罹患組織である。ある特定の実施形態では、参照試料は、組織試料と組織型が同じまたは同等であり、組織試料と同じ個体から採取された正常組織または非罹患組織である。ある特定の実施形態では、参照試料は、組織試料中の正常細胞亜集団または非罹患細胞亜集団を含む。ある特定の実施形態では、参照試料は、NF-κB p-p50またはNF-κB p-p65の発現レベルが上昇した表現型を示さない、複数の細胞、または組織である。

【0074】

発現レベルの上昇は、組織試料におけるNF-κB p-p50またはNF-κB p-p65の発現レベルが、参照試料におけるNF-κB p-p50またはNF-κB p-p65の発現レベルと比較して高い場合に検出されていることになる。NF-κB p-p50またはNF-κB p-p65の陽性発現は、がん細胞の50%超が細胞質及び／または核陽性染色されることとして定義され得る。

【0075】

本開示の免疫組織化学染色法では、生物学的試料が取得される。生物学的試料は、任意の組織検体または組織由来の任意の細胞収集物であり得る。生物学的試料は、任意の動物またはヒトに由来し得る。ある特定の実施形態では、生物学的試料は、ヒト由来のものである。他の実施形態では、生物学的試料は、動物由来のものである。

【0076】

本開示の免疫組織化学染色法では、生物学的試料が、NF-κB p-p50またはNF-κB p-p65に特異的な一次抗体と接触されて一次抗体接触生物学的試料が得られる。一次抗体はNF-κB p-p50に特異的であり、このことは、この抗体がNF-κB p-p50またはNF-κB p-p65に選択的に結合することを意味する。ある特定の実施形態では、一次抗体は、ポリクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、一次抗体は、モノクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、一次抗体は、ウサギポリクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、一次抗体は、ウサギモノクローナル抗体である。

【0077】

本開示の免疫組織化学染色法では、一次抗体接触生物学的試料は、一次抗体に特異的な二次抗体と接触され、二次抗体は、複合体化した活性も有する。二次抗体は、一次抗体に選択的に結合しなくてはならない。二次抗体は、一次抗体と同じ種に由来し得るか、または一次抗体とは異なる種に由来し得る。二次抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体であり得る。

【0078】

二次抗体は、複合体化した活性も有し、この活性は酵素活性であり得る。ある特定の実施形態では、酵素活性は、二次抗体の固有活性である。他の実施形態では、二次抗体の酵素活性は、抗体と複合体化した酵素によって与えられる。

【0079】

ある特定の実施形態では、二次抗体の酵素活性は、ペルオキシダーゼ活性である。他の実施形態では、二次抗体の酵素活性は、アルカリホスファターゼ活性である。複合体化した酵素活性の例は、検出可能な免疫組織化学的シグナルの創出に有用であることが当業者知られている任意のものであり得、こうしたものには、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、及びβ-ガラクトシダーゼが含まれる。他の免疫組織化学的シグナルも企図され、こうしたものには、例えば、蛍光プローブ、放射性同位体、化学発光化合物、生物発光化合物、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0080】

本開示の免疫組織化学染色法では、一次抗体接触生物学的試料を二次抗体と接触させて得られる生成物は、生物学的試料に一次抗体が結合しており、かつこの一次抗体に二次抗体が結合したものである。本開示の方法では、この生成物は、二次抗体の酵素活性用の発色基質と接触される。

【0081】

二次抗体の酵素活性用の発色基質は、二次抗体の酵素活性との反応時に変色する化合物である。ある特定の実施形態では、発色基質は、ジアミノベンジジン（DAB）である。他の実施形態では、発色基質は、3-アミノ-9-エチルカルバゾール（AEC）である。他の実施形態では、発色基質は、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルリン酸／テトラニトロブルーテトラゾリウム（BCIP／TNBT）である。さらに他の実施形態では、発色基質は、ナフトールAS-MXホスフェート+Fast Blue BBである。

【0082】

試料を発色基質で処理した後、生成物は一定時間対比染色される。発色基質の色のコントラストを十分に引き出す任意の対比染色が使用され得る。いくつかの異なる対比染色が当業者に知られており、こうしたものには、例えば、メチルグリーン及びヘマトキシリンが含まれる。

【0083】

ある特定の実施形態では、生成物は、その後最長で1分間対比染色される。ある特定の実施形態では、生成物は、最長で10秒間対比染色される。

【0084】

ある特定の実施形態では、対比染色は、ヘマトキシリンである。ヘマトキシリンを使用する方法については、当業者に知られている。例えば、Godwin Avwioro, Histochemical uses of Haematoxylin-A Review, JPCS Vol. 1, April-June 2011, 24-34を参照のこと。ヘマトキシリンの濃度は、一般に、約1 g/L～約2 g/Lである。

【0085】

医薬組成物

本発明の組成物及び方法は、治療を必要とする個体を治療するために利用することができる。特定の実施形態では、個体は、ヒトなどの哺乳動物、又は非ヒト哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、組成物又は化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水若しくは生理学的に緩衝された生理食塩水若しくは他の溶媒などの水溶液、又はグリコール、グリセロールなどのビヒクル、オリーブ油などの油、又は注射可能な有機エステルが含まれる。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物がヒト投与用、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送又は拡散を回避する注射又は移植などの経路）用である場合、水溶液はパイロジェンフリーか、又は実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすように、又は1つ以上の細胞、組織又は臓器を選択的に標的化するように選択することができる。医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒剤、再構成用の凍結乾燥剤、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などの投与単位形態であり得る。組成物はまた、経皮送達システム、例えば、皮膚パッチ内に存在することができる。組成物はまた、ローション、クリーム、又は軟膏などの局所投与に適した溶液中に存在することができる。

10

【0086】

薬学的に許容される担体は、例えば、本発明の化合物などの化合物を安定化し、その溶解度を増加し、又はその吸収を増加するために作用する生理学的に許容される薬剤を含むことができる。そのような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロース又はデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸又はグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質又は他の安定剤若しくは賦形剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物又は医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムであり得る。医薬組成物（調製物）はまた、リポソーム又は他のポリマーマトリックスであり得、例えば、本発明の化合物をその中に組み込むことができる。例えば、リン脂質又は他の脂質を含むリポソームは、無毒であり、生理学的に許容され、かつ代謝可能な担体であり、製造及び投与が比較的容易である。

20

【0087】

「薬学的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題及び合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すように本明細書で使用される。

【0088】

30

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、以下：（１）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、（３）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、（４）トラガント粉末、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）賦形剤、例えば、カカオ脂及び坐剤ワックス、（９）油類、例えば、落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油、（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール、（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、（１５）アルギン酸（１６）発熱物質を含まない水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンガー溶液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、及び（２１）医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質、が挙げられる。

40

【0089】

医薬組成物（調製物）は、例えば、経口（例えば、水性又は非水性の溶液又は懸濁液としての水薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む

50

）、ポーラス剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）、口腔粘膜を通した吸収（例えば、舌下）、皮下、経皮（例えば、皮膚に適用されるパッチとして）、及び局所（例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、又はスプレーとして）を含む、多数の投与経路のうちのいずれかによって対象に投与することができる。化合物はまた、吸入用に調製され得る。特定の実施形態では、化合物は、滅菌水に単純に溶解又は懸濁され得る。適切な投与経路及びこれに適切な組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号、及び同第4,172,896号、並びにそこに引用されている特許に見出すことができる。

【0090】

製剤は、単位剤形で都合よく提示することができ、薬局の分野でよく知られている任意の方法によって調製することができる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物のその量である。一般に、100パーセントのうち、この量は、有効成分の約1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲である。

【0091】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を、担体、及び任意選択で1つ以上の補助成分と合わせるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体又は細かく分割された固体担体、あるいはその両方と均一かつ密接に合わせ、次に任意選択で生成物を成形することによって調製される。

【0092】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（風味付け基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカントを使用）、凍結乾燥剤、散剤、顆粒剤、又は水性若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として、又は水中油型若しくは油中水型乳剤として、又は舐剤若しくはシロップ剤として、又はトローチ剤として（不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアを使用）、及び／あるいは口腔洗浄薬などの形態であり得、各々は本発明の化合物の所定量を有効成分として含有する。組成物又は化合物はまた、ポーラス剤、舐剤又はペースト剤として投与され得る。

【0093】

経口投与用の固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）を調製するために、活性成分は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸ニカルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容される担体、及び／又は以下のうちのいずれかと混合される：（1）充填剤又は増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸、（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシア、（3）保湿剤、例えばグリセロール、（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（6）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、（8）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物、（10）錯化剤、例えば、修飾及び非修飾シクロデキストリン、並びに（11）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。

10

20

30

40

50

【0094】

錠剤は、圧縮又は成形によって、任意選択で1つ以上の補助成分を用いて作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を使用して調製することができる。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。

【0095】

錠剤、及び糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、丸薬及び顆粒剤などの医薬組成物の他の固形の剤形は、任意選択で、割線を入れるか、又は腸溶コーティング及び医薬製剤分野で知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすように様々な比率でのキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／又はミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放又は制御放出を提供するように調製され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターによる過によって、又は使用直前に滅菌水又は他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。これらの組成物はまた、任意選択で乳白剤を含み得、それらが活性成分のみ、又は優先的に、消化管の特定の部分において、任意選択で、遅延様式で放出する組成物であり得る。使用できる埋め込み組成物の例には、高分子物質及びワックスが含まれる。有効成分はまた、適切な場合、上記の賦形剤のうちの1つ以上とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。

【0096】

経口投与に有用な液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、再構成用の凍結乾燥剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物などを含み得る。

【0097】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味料、着色剤、香料剤及び保存剤などの補助剤を含むことができる。

【0098】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタヒドロキシアルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにそれらの混合物などの懸濁化剤を含み得る。

【0099】

局所又は経皮投与用の剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤及び吸入剤が含まれる。活性化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び任意の保存剤、緩衝剤、又は必要とされ得る噴射剤と混合され得る。

【0100】

軟膏、ペースト剤、クリーム剤及びゲル剤は、活性化合物に加えて、動植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0101】

散剤及びスプレー剤は、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤並びに、ブタン及びプロパンなどの揮発性の非置換炭化水素を追加で含有し得る。

【0102】

経皮パッチ剤は、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。そのような剤形は、活性化合物を適切な媒体に溶解又は分散させることによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る化合物の流れを増加させることもできる。そのような流束の速度は、速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることによって制御することができる。

10

【0103】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という句は、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、髄腔内、嚢胞内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入を含むがこれらに限定されない。非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液若しくは乳濁液、又は使用直前に滅菌注射液若しくは分散液に再構成され得、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、目的のレシピエントの血液若しくは懸濁剤若しくは増粘剤と製剤を等張にする溶質を含有し得る、滅菌粉末と組み合わせた1つ以上の活性化合物を含む。

20

【0104】

本発明の医薬組成物に使用することができる適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、並びにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合に必要なとされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

【0105】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などの補助剤を含み得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確実にすることができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましいこともあり得る。更に、注射可能な剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることによってもたらされ得る。

30

【0106】

場合によっては、薬物の効果を維持するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶性又はアモルファス材料の液体懸濁液を使用することによって達成することができる。次に、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、それは次に、結晶サイズ及び結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。

40

【0107】

注射可能なデポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポ注射可能な製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロ乳剤に薬物を閉じ込めることによって調製される。

【0108】

50

本発明の方法で使用するために、活性化合物は、それ自体で、又は例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせて0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えることができる。

【0109】

導入の方法はまた、補給式又は生分解性デバイスによって提供され得る。タンパク質性バイオ医薬品を含む薬物の制御送達のために、近年、様々な徐放性ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマー及び非分解性ポリマーの両方を含む、様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位で化合物を持続放出するためのインプラントを形成することができる。

【0110】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、特定の患者のための治療反応、組成物、及び投与様式を、患者に毒性を及ぼすことなく達成するのに効果的な有効成分の量が得られるように変えることができる。

【0111】

選択される投与量レベルは、例えば、使用されている特定の化合物若しくは化合物の組み合わせ、又はそれらのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出速度、治療期間、使用されている特定の化合物と組み合わせて用いられている他の薬物、化合物及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康状態、及び以前の病歴など、医療分野でよく知られている要因を含む様々な要因に依存する。

【0112】

当技術分野で通常の技能を有する医師又は獣医は、必要とされる治療有効量の医薬組成物を容易に決定及び処方することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで医薬組成物又は化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。有効量の化合物は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴によって異なることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の要因には、患者の状態の重症度、治療される障害、化合物の安定性、及び所望する場合、本発明の化合物とともに投与される別のタイプの治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与により、多くの総用量を送達することができる。有効性及び投与量を決定する方法は、当業者に知られている（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882、参照により本明細書に組み入れられる）。

【0113】

一般に、本発明の組成物及び方法で使用される活性化合物の適切な1日量は、治療効果を生み出すのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効量は、一般に上記の要因に依存する。

【0114】

必要に応じて、活性化合物の有効な1日量は、1日を通して適切な間隔で、任意選択で、単位剤形で別々に投与される1、2、3、4、5、6以上のサブ用量として投与され得る。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回又は3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0115】

この治療を受ける患者は、治療を必要とする任意の動物であり、これには、霊長類、特にヒト；並びに他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコ、及びイヌ；家禽；並びに一般的なペットが含まれる。

【0116】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用され得るか、又は別のタイプの治療薬と共投与され得る。

10

20

30

40

50

【0117】

本開示は、本発明の組成物及び方法における本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキル、又はテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、L-アルギニン、ベネンタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩にとしては、Na、Ca、K、Mg、Zn又は他の金属塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、L-アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、(+)-カンフル酸、(+)-カンフル-10-スルホン酸、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサ酸)、カプリリン酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヒプリン酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、L-リネン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及びウンデシレン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0118】

薬学的に許容される酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在することができる。そのような溶媒和物の混合物も調製することができる。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化溶媒から、調製又は結晶化溶媒に固有のもの、又はそのような溶媒に外因性のものであり得る。

30

【0119】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤及び潤滑剤、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【0120】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(butylated hydroxyanisole、BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(butylated hydroxytoluene、BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど、及び(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(ethylenediamine tetraacetic acid、EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

40

【0121】

定義

本明細書で別段の定義がない限り、本出願で使用される科学的及び技術的用語は、当技

50

術分野の通常の技術者によって一般的に理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載の化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学及びタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法、及びそれらの技術は、当技術分野で周知であり、一般的に使用されているものである。

【0122】

本開示の方法及び技術は、通常、他に示されない限り、当技術分野で周知であり、本明細書全体で引用及び考察される様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載の従来の方法に従い、行われる。例えば、「Principles of Neural Science」, McGraw-Hill Medical, New York, N. Y. (2000)、Motulsky, 「Intuitive Biostatistics」, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., 「Molecular Cell Biology, 4th ed.」, W. H. Freeman & Co., New York (2000)、Griffiths et al., 「Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.」, W. H. Freeman & Co., N. Y. (1999)、及び Gilbert et al., 「Developmental Biology, 6th ed.」, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照されたい。

【0123】

本明細書で使用される化学用語は、別段の定義がない限り、当該技術分野の慣習的用法に従って使用され、この慣習的用法は、「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C. A. (1985)によって例示される。

【0124】

上記の全て、及び本出願で言及されている任意の他の刊行物、特許、及び公開された特許出願は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾する場合は、特定の定義を含む本明細書が優先される。

【0125】

「薬剤」という用語は、本明細書では、化合物（有機又は無機化合物、化合物の混合物など）、生物学的高分子（核酸、抗体、その一部、並びにヒト化、キメラ及びヒト抗体及びモノクローナル抗体、タンパク質又はその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、又は細菌、植物、真菌、若しくは動物（特に哺乳動物）の細胞若しくは組織などの生物学的材料から作製された抽出物を示すために使用される。薬剤には、例えば、構造がわかっている薬剤及び構造がわかっていない薬剤が含まれる。ARを阻害するか又はAR分解を促進するそのような薬剤の能力は、それらを本開示の方法及び組成物における「治療薬」として適切にし得る。

【0126】

「患者」、「対象」、又は「個体」は互換的に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、及びげっ歯類（例えば、マウス、ラット）などの哺乳動物が含まれる。

【0127】

状態又は患者を「治療すること」とは、臨床結果を含む有益な又は望ましい結果を得るための措置を講じることを指す。有益な又は望ましい臨床結果には、検出可能又は検出不可能にかかわらず、1つ以上の症状又は状態の緩和又は改善、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患の拡大の防止、疾患の進行の遅延又は進行を遅らせること、病状の改善又は一時的緩和、及び寛解（部分寛解又は完全寛解）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に期待される

生存と比較して生存を延長することを意味する場合がある。

【0128】

「予防する」という用語は、当技術分野で認識されており、局所再発（例えば、疼痛）、がんなどの疾患、心不全などの複合症候群、又は任意の他の病状などの状態に関連して使用される場合、当技術分野で十分に理解されており、組成物を受け取らない対象と比較して、対象における病状の症状の頻度を低減するか、又は発症を遅らせる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防には、例えば、未治療の対照集団と比較して予防的治療を受けている患者の集団における検出可能ながん性成長の数を低減すること、及び／又は未治療対照集団に対して治療集団における検出可能ながん性成長の出現を統計的及び／又は臨床的に有意な量によって遅らせることが含まれる。

10

【0129】

対象への物質、化合物又は薬剤の「投与すること」又は「投与」は、当技術分野で既知の様々な方法のうちの1つを使用して行うことができる。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼、舌下、経口（摂取による）、鼻腔内（吸入による）、脊髄内、脳内、及び経皮（吸収による、例えば、皮膚管を通して）に投与することができる。化合物又は薬剤はまた、補給式若しくは生分解性ポリマーデバイス又は他のデバイス、例えば、パッチ及びポンプ、又は化合物又は薬剤の持続、徐放又は制御放出を提供する製剤によって適切に導入することができる。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び／又は1期間以上の長期間にわたって行うことができる。

【0130】

物質、化合物又は薬剤を対象に投与する適切な方法はまた、例えば、対象の年齢及び／又は身体的状態、並びに化合物又は薬剤の化学的及び生物学的特性（例えば、溶解度、消化性、生物学的利用能、安定性及び毒性）に依存する。ある特定の実施形態では、化合物又は薬剤は、経口的に、例えば、摂取によって対象に投与される。ある特定の実施形態では、経口投与される化合物若しくは薬剤は、持続放出又は徐放性製剤であるか、又はそのような徐放性又は持続放出のためのデバイスを使用して投与される。

20

【0131】

本明細書で使用される場合、「共同投与」という句は、以前に投与された治療薬が依然として体内で有効である間に第2の薬剤が投与されるような2つ以上の異なる治療薬の任意の形態の投与を指す（例えば、2つの薬剤は同時に患者に効果的であり、2つの薬剤の相乗効果が含まれ得る）。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で、又は別々の製剤で、同時に又は連続して投与することができる。したがって、そのような治療を受ける個体は、異なる治療薬の複合効果から恩恵を受けることができる。

30

【0132】

薬物又は薬剤の「治療有効量」又は「治療上有効な用量」は、対象に投与されたときに意図された治療効果を有する薬物又は薬剤の量である。完全な治療効果は、必ずしも1回の投与で生じるわけではなく、一連の投与後にのみ生じ得る。したがって、治療有効量は、1回以上の投与で投与することができる。対象が必要とする正確な有効量は、例えば、対象のサイズ、健康及び年齢、並びにがん又はMDSなどの治療されている状態の性質及び程度に依存する。当業者は、日常的な実験によって、所与の状況に対する有効量を容易に決定できる。

40

【0133】

本明細書で使用される場合、「任意選択」又は「任意選択で」という用語は、後に記載するイベント又は状況が発生する可能性がある、又は発生しない可能性があることを意味し、説明には、イベント又は状況が発生する場合と発生しない場合が含まれる。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキルが置換され得る場合、並びにアルキルが置換されていない場合を指す。

【0134】

当該技術分野で知られる手法ならびに後述の方法によって、容易に利用可能な出発物質から容易に合成できる化学的に安定な化合物が得られるように本発明の化合物に対する置

50

換基及び置換パターンを当業者なら選択できることが理解されよう。置換基自体が複数の基で置換される場合、こうした複数の基は、安定な構造が結果的に得られる限り、同じ炭素上または異なる炭素上に存在し得ることが理解されよう。

【0135】

本明細書で使用される「任意選択で置換された」という用語は、所与の構造中の1～6つの水素ラジカルが特定の置換基のラジカルで置き換えられていることを指し、こうした置換基には、限定されないが、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ニトロ、シリル、アシル、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-O-CO-CH_2-O-$ アルキル、 $-OP(O)(O-アルキル)_2$ 、または $-CH_2-OP(O)(O-アルキル)_2$ が含まれる。好ましくは、「任意選択で置換された」は、所与の構造中の1～4つの水素ラジカルが上述の置換基で置き換えられていることを指す。より好ましくは、1～3つの水素ラジカルが上述の置換基によって置き換えられる。置換基はさらに置換され得ることが理解されよう。

10

【0136】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は飽和脂肪族基を指し、こうした飽和脂肪族基には、限定されないが、 C_1-C_{10} 直鎖アルキル基または C_1-C_{10} 分岐鎖アルキル基が含まれる。好ましくは、「アルキル」基は C_1-C_6 直鎖アルキル基または C_1-C_6 分岐鎖アルキル基を指す。最も好ましくは、「アルキル」基は C_1-C_4 直鎖アルキル基または C_1-C_4 分岐鎖アルキル基を指す。「アルキル」の例としては、限定されないが、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオ-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、1-オクチル、2-オクチル、3-オクチル、または4-オクチル、及び同様のものが挙げられる。「アルキル」基は、任意選択で置換され得る。

20

【0137】

「アシル」という用語は当該技術分野で認知されており、ヒドロカルビル $C(O)-$ という一般式、好ましくは、アルキル $C(O)-$ によって表される基を指す。

【0138】

「アシルアミノ」という用語は当該技術分野で認知されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、ヒドロカルビル $C(O)NH-$ という式によって表され得る。

30

【0139】

「アシルオキシ」という用語は当該技術分野で認知されており、ヒドロカルビル $C(O)O-$ という一般式、好ましくは、アルキル $C(O)O-$ によって表される基を指す。

【0140】

「アルコキシ」という用語は、そこに付加された酸素を有するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、及び同様のものが含まれる。

【0141】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、 $アルキル-O-アルキル$ という一般式によって表され得る。

40

【0142】

「アルキル」という用語は飽和脂肪族基を指し、こうした飽和脂肪族基には、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基が含まれる。好ましい実施形態では、直鎖アルキルまたは分岐鎖アルキルは、その骨格中に30個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖については C_{1-30} 、分岐鎖については C_{3-30} ）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。

【0143】

さらに、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲を通じて使用される「アルキル」とい

50

う用語は、非置換アルキル基及び置換アルキル基の両方を含むことが意図され、これらのうちの後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素を置き換えている置換基を有するアルキル部分を指し、こうしたアルキル部分には、ハロアルキル基（トリフルオロメチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルなど）が含まれる。

【0144】

「 C_{x-y} 」または「 C_x-C_y 」という用語は、化学的部分（アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなど）と共に使用される場合、 $x \sim y$ 個の炭素を鎖中に含む基を含むことが意図される。 C_0 アルキルは、当該基が末端位置に存在する場合は水素を示し、当該基が内部に存在する場合は結合を示す。 C_{1-6} アルキル基は、例えば、1～6つの炭素原子を鎖中に含む。

10

【0145】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0146】

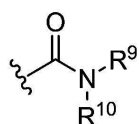
本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、アルキルS-という一般式によって表され得る。

【0147】

本明細書で使用される「アミド」という用語は

【化10】

20



という基を指し、

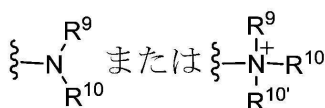
式中、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表し、または自体が付加されているN原子と一緒にになった R^9 及び R^{10} は、環構造中に4～8つの原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0148】

30

「アミン」及び「アミノ」という用語は当該技術分野で認識されており、非置換アミン及び置換アミンの両方ならびにその塩（例えば、

【化11】



によって表され得る部分）を指し、

式中、 R^9 、 R^{10} 、及び $R^{10'}$ は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表し、自体が付加されているN原子と一緒にになった R^9 及び R^{10} 、環構造中に4～8つの原子を有するヘテロ環を完成させる。

40

【0149】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0150】

本明細書で使用される「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0151】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である置換または

50

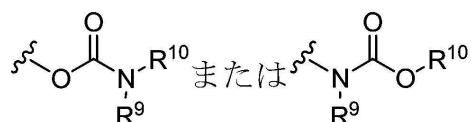
非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は、5～7員環であり、より好ましくは、6員環である。「アリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接環に共通する2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン、及び同様のものが含まれる。

【0152】

「カルバメート」という用語は当該技術分野で認知されており、

【化12】

10



という基を指し、

式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表す。

【0153】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

20

【0154】

「炭素環」という用語は、5～7員の単環式環及び8～12員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。炭素環は、2つの環の間で1つ、2つ、もしくは3つ、またはそれを超える数の原子が共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環のそれぞれが2つの隣接原子をもう一方の環と共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香環から選択され得る。一実施形態例では、芳香環（例えば、フェニル）は、飽和環または不飽和環（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセン）と縮合し得る。飽和二環式環、不飽和二環式環、及び芳香族二環式環の組み合わせはいずれも、結合価が許す限り、炭素環式の定義に含まれる。「炭素環」の例としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクター-3-エン、ナフタレン、及びアダマンタンが挙げられる。縮合炭素環の例としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、及びビスシクロ[4.1.0]ヘプター-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することが可能な任意の1つ以上の位置が置換され得る。

30

【0155】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

40

【0156】

「カーボネート」という用語は当該技術分野で認知されており、 $-OCO_2-$ という基を指す。

【0157】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、 $-CO_2H$ という式によって表される基を指す。

【0158】

「シクロアルキル」という用語は、置換または非置換の非芳香族単環構造、好ましくは、4～8員環、より好ましくは、4～6員環を含む。「シクロアルキル」という用語は、

50

2つ以上の炭素が2つの隣接環に共通する2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つはシクロアルキルであり、シクロアルキル環には置換基（例えば、 R^{100} ）が付加される。例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基には、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、デNZジオキサン（denzodioxane）、テトラヒドロキノリン、及び同様のものが含まれる。

【0159】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、 $-C(O)OR^9$ という基を指し、 R^9 は、ヒドロカルビル基を表す。

10

【0160】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、酸素を介して別のヒドロカルビル基と連結されたヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル- O -であり得る。エーテルは、対称または非対称であり得る。エーテルの例としては、限定されないが、ヘテロ環- O -ヘテロ環及びアリール- O -ヘテロ環が挙げられる。エーテルは「アルコキシアルキル」基を含み得、「アルコキシアルキル」基は、アルキル- O -アルキルという一般式によって表され得る。

【0161】

本明細書で使用される「ハロ」及び「ハロゲン」という用語はハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ、及びヨードを含む。

20

【0162】

本明細書で使用される「ヘタラルキル（hetaralkyl）」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0163】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を含み、こうした環の環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、1～4つのヘテロ原子、より好ましくは、1つまたは2つのヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接環に共通する2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基には、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン、ならびに同様のものが含まれる。

30

【0164】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【0165】

本明細書で使用される「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロ環基で置換されたアルキル基を指す。

40

【0166】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、及び「ヘテロ環式」という用語は、置換または非置換の非芳香環構造、好ましくは、3～10員環、より好ましくは、3～7員環を指し、こうした環の環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは、1～4つのヘテロ原子、より好ましくは、1つまたは2つのヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「ヘテロ環式」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接環に共通する2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基には、

50

例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、及び同様のものが含まれる。

【0167】

本明細書で使用される「ヒドロカルビル」という用語は、 $=O$ 置換基または $=S$ 置換基を有さない炭素原子を介して結合した基を指し、典型的には、少なくとも1つの炭素-水素結合と、第1級炭素骨格とを有するが、任意選択でヘテロ原子を含み得る。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、及びさらにはトリフルオロメチルのような基は、本出願の目的ではヒドロカルビルと見なされるが、アセチル（連結炭素上に $=O$ 置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく、酸素を介して連結される）などの置換基はそうではない。ヒドロカルビル基には、限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロ環、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが含まれる。

10

【0168】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0169】

「低級」という用語は、化学的部分（アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなど）と共に使用される場合、置換基の中に存在する原子の数が10以下、好ましくは、6以下である基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、含む炭素原子の数が10以下、好ましくは、6以下であるアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル置換基、アシルオキシ置換基、アルキル置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、またはアルコキシ置換基は、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシであり、それらが単独で使用されるか、または他の置換基と組み合わせて使用されるか（ヒドロキシアルキルという記載及びアラキルという記載（この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子の数を数えるときにアリール基中の原子は数に入らない）において使用される場合など）は無関係である。

20

【0170】

「ポリシクリル」、「ポリサイクル」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の原子が2つの隣接環に共通する2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリル）を指し、例えば、こうした環は「縮合環」である。ポリサイクルの環はそれぞれ、置換または非置換であり得る。ある特定の実施形態では、ポリサイクルの各環が環中に含む原子の数は3～10、好ましくは、5～7である。

30

【0171】

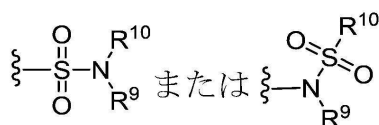
「サルフェート」という用語は当該技術分野で認知されており、 $-OSO_3H$ という基またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0172】

「スルホンアミド」という用語は当該技術分野で認知されており、

【化13】

40



という一般式によって表される基を指し、

式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素またはヒドロカルビルを表す。

【0173】

「スルホキシド」という用語は当該技術分野で認知されており、 $-S(O)-$ という基

50

を指す。

【0174】

「スルホネート」という用語は当該技術分野で認知されており、 SO_3H という基またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0175】

「スルホン」という用語は当該技術分野で認知されており、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ という基を指す。

【0176】

「置換された」という用語は、骨格の1つ以上の炭素上の水素を置き換える置換基を部分が有していることを指す。「置換」または「で置換された」は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容結合価に従うものであり、当該置換が安定化合物（例えば、転位、環化、脱離などによる変換が自発的に生じないもの）を与えるものであるという暗黙の条件を含むことが理解されよう。本明細書で使用される「置換された」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むことが企図される。広い態様では、許容可能な置換基には、非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族の有機化合物置換基が含まれる。許容可能な置換基は1つ以上であり、適切な有機化合物に対して同じか、または異なり得る。本発明の目的では、ヘテロ原子（窒素など）は水素置換基及び／またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の任意の許容可能な有機化合物置換基を有し得る。置換基には、本明細書に記載の任意の置換基が含まれ得、こうした置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、もしくはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、もしくはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分である。炭化水素鎖上に置換した部分は、適切な場合、それ自体が置換され得ることを当業者なら理解するであろう。

10

20

【0177】

本明細書で使用される「チオアルキル」という用語は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

30

【0178】

本明細書で使用される「チオエステル」という用語は、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ または $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^9$ という基を指し、

式中、 R^9 はヒドロカルビルを表す。

【0179】

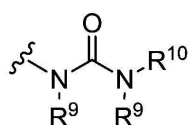
本明細書で使用される「チオエーテル」という用語は、エーテルと等価であり、酸素が硫黄で置き換えられている。

【0180】

「ウレア」という用語は当該技術分野で認知されており、

【化14】

40



という一般式によって表され得、

式中、 R^9 及び R^{10} は、独立して、水素またはヒドロカルビルを表す。

【0181】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、機能又は活性（細胞増殖など）の阻

50

害又は抑制、並びに機能又は活性の増強を含む。

【0182】

「薬学的に許容される」という句は、当技術分野で認められている。特定の実施形態では、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題及び合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に見合った組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー及び他の材料及び／又は剤形を含む。

【0183】

「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、本明細書では、患者の治療に適しているか又は適合性がある酸付加塩又は塩基性付加塩を指すために使用される。

10

【0184】

本明細書で使用される「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、式1によって表される任意の塩基化合物の任意の非毒性有機塩又は無機塩を意味する。適切な塩を形成する例示的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機酸には、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸及びサリチル酸などのモノカルボン酸、ジカルボン酸、及びトリカルボン酸、並びにp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸などのスルホン酸が挙げられる。一酸塩又は二酸塩のいずれかを形成することができ、そのような塩は、水和物、溶媒和、又は実質的に無水の形態のいずれかで存在し得る。一般に、式1の化合物の酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒により可溶であり、一般に、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に知られている。他の非薬学的に許容される塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室での使用のための、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のための、式1の化合物の単離において使用され得る。

20

【0185】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩基性付加塩」という用語は、式1又はそれらの中間体のいずれかによって表される任意の酸化合物の任意の非毒性有機又は無機塩基付加塩を意味する。適切な塩を形成する例示的な無機塩基には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又は水酸化バリウムが挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機塩基には、メチルアミン、トリメチルアミン及びピコリン又はアンモニアなどの脂肪族、脂環式、又は芳香族有機アミンが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に知られている。

30

【0186】

本開示の方法及び組成物に有用な化合物の多くは、その構造中に少なくとも1つの不斉中心を有する。この不斉中心は、R配置またはS配置で存在し得、当該R及びS表示法は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30に記載の規則に沿って使用される。本開示は、すべての立体異性形態（化合物、塩、プロドラッグ、またはその混合物のエナンチオマー形態及びジアステレオマー形態など）（立体異性体の可能な混合物をすべて含む）を企図する。例えば、WO01/062726を参照のこと。

40

【0187】

さらに、アルケニル基を含むある特定の化合物は、Z（ツザメン）異性体またはE（エントゲゲン）異性体として存在し得る。それぞれの場合、本開示は、混合物と別々の個々の異性体との両方を含む。

【0188】

一部の化合物は、互変異性体の形態でも存在し得る。このような形態は、本明細書に記載の式には明示的に示されていないが、本開示の範囲内に含まれることを意図される。

【0189】

「プロドラッグ」または「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、投与後に宿主におい

50

て代謝（例えば、加水分解または酸化）されて本開示の化合物（例えば、式Ⅰの化合物）を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能基上に生物学的に不安定または切断可能な（保護）基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグには、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシ化、脱ヒドロキシ化、加水分解、逆加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、または脱リン酸化を受けて活性化合物を生成し得る化合物が含まれる。エステルまたはホスホロアミデートを生物学的に不安定または切断可能な（保護）基として使用するプロドラッグの例は、米国特許 6,875,751、同 7,585,851、及び同 7,964,580 に開示されており、これらの文献の開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。本開示のプロドラッグは、代謝されて式Ⅰの化合物を生成する。本開示は、その範囲内に、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを含む。適切なプロドラッグを選択及び調製するための通常の手順については、例えば、“Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 に記載されている。

10

【0190】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、薬用又は治療用途の薬物を調製するのに有用な液体又は固体のフィルター、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。

【0191】

本明細書で使用される「溶解度の対数」、「Log S」又は「log S」という用語は、化合物の水溶性を定量化するために当技術分野で使用されている。化合物の水溶性は、その吸収及び分布特性に著しく影響する。溶解度が低いと、吸収が不十分になることがよくある。Log S 値は、mol / リットルで測定された溶解度の単位ストリップ対数（底 10）である。

20

【0192】

本明細書で使用される「発現レベル」という語句は、試料中の発現産物の発現のレベル及びまたは存在度を指す。例えば、タンパク質の発現レベルは、組織試料（例えば、複数の細胞）を染色し、組織の 1 つ以上の細胞（好ましくは、複数の細胞）にまたがるまたは全体として組織試料にまたがるタンパク質の存在度（すなわち、出現度）及び／またはレベルを測定することによって測定され得る。

【実施例】

30

【0193】

ここでは本発明を一般的に説明するが、単に本発明の特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。

【0194】

実施例 1：NF- κ B p-p50 または NF- κ B p-p65 の発現を決定するための方法の例

ヒト扁桃腺及びリンパ腫のホルマリン固定化パラフィン包埋切片を使用した。組織切片（5 μ m）を脱パラフィン処理し、クエン酸塩緩衝液中、90～100℃で抗原賦活化を 10～40 分間実施した。1%の過酸化水素中で切片を 10 分間インキュベートして内在性組織ペルオキシダーゼの活性を遮断した。その後、組織切片を NF- κ B p-p50 特異的一次抗体と共に室温で 1 時間インキュベートした。NF- κ B p-p50 特異的一次抗体については、NF- κ B p-p50 (S337), sc-271908 (Santa Cruz Biotechnology から供給される) を使用した。

40

【0195】

標準 EnVision+System-HRP キット (DAKO, Carpinteria, CA) を製造者のプロトコルに従って使用してスライドを染色した。ジアミノベンジジンを発色性ペルオキシダーゼ基質として用いて免疫組織化学反応を生じさせ、ヘマトキシリンでスライドを対比染色した。陰性対照試料では、一次抗体の代わりに非免疫 IgG1 (Dako) を使用した。

50

【0196】

NF-κB p-p50 Abの1:100希釈液においてバックグラウンド染色が抑制された標的分子特異的染色がヒト扁桃腺試料及びリンパ腫試料において観察された（図12C）。具体的には、50mg QD（2症例、腫瘍退縮）、50mg BID（1症例）、200BID（1症例、腫瘍退縮）、及び400BID（2症例）で治療した6つすべてのSD症例においては、NF-κB p-p50の核及び／または細胞質発現が見られていた。50mg QD（1症例）、100mg QD（1症例）、100mg BID（3症例）、200mg BID（1症例）、及び400BID（1症例）で治療した患者を含む8つのPD症例のうちの7つではNF-κB p-p50の発現は検出されていなかった。化合物1で治療したNHL患者における腫瘍生検試料中のNF-κB p-p50の発現とSDとの間には統計的に有意な相関（ $p < 0.05$ ）が観察された。化合物1での治療前及び治療後に採取した腫瘍生検試料ペア（3症例）におけるNF-κB p-p50発現の分析から、化合物1で治療したNHL患者から得られた腫瘍におけるNF-κB p-p50発現は有意に下方制御されていることが明らかとなった。インビトロ実験においては、臨床的に適した濃度の化合物1で処理した3Dリンパ腫オルガノイドではNF-κB p-p50の発現が実証された。本発明者らの結果は、IRAK4阻害剤の有望な予測薬力学バイオマーカーとしてNF-κB p-p50をさらに深堀することを支持するものである。

10

【0197】

まとめると、NF-κB p-p50の発現は、NHL患者におけるIRAK4修飾化合物での治療に対してSD応答が得られることを予測するためのバイオマーカーとして役立ち得る。将来の臨床試験においてNF-κB p-p50選択方針を使用することで、化学療法または標的治療と組み合わせたIRAK4修飾化合物治療が奏功する可能性が最も高いNHL患者が同定される可能性がある。

20

【0198】

実施例2：WMにおける化合物1の性能

患者は、重度の疲労を訴えるがそれ意外は健康な、49歳の男性である。通常の実験室検査により、赤血球沈降速度の高さ及び貧血が顕著であり、したがって、血液学／腫瘍学に付託した。更なる精密検査により、血清タンパク質電気泳動におけるIgMラムダmタンパク質、並びに三系統造血及び非定型リンパ形質細胞浸潤を伴う多細胞骨髄が明らかとなり、WMと一致した。CTスキャンでは、リンパ節腫大又は肝脾腫大は明らかとならなかった。

30

【0199】

症候性血球減少症及び深刻な疲労のため、治療が推奨された。患者は、リツキシマブ誘導375mg/m² IVを週1回8週間受け、その後、2005～2007年にリツキシマブ維持を3ヶ月ごとに8用量で受け、非常に良好な部分寛解を達成した。患者は約4年間元気であったが、その約4年間で疾患が進行し、再発性の症候性貧血並びに手及び足を含む新たなグレード1の末梢性感覚ニューロパチーを発症した。患者は、2011年6月～9月にリツキシマブで再治療し、この期間中にIgMが1476から2042mg/dLへと数値増加し、かつ、症状改善のない、安定な疾患が達成された。2011年11月の反復骨髄生検では、90%の細胞骨髄が示され、WMが細胞充実度（cellularity）の20%を占め、IgMラムダ形質細胞が細胞充実度の5～10%を占め、細胞遺伝学は正常であり、レチクリン染色は増加せず、鉄はわずかに染色可能であった。その時点でのCTスキャンは、リンパ節腫大又は臓器肥大はなかった。2012年12月までに、患者の血清IgMは3380mg/dLに増加し、IgMラムダmタンパク質は2.37g/dLであった。患者は、更なる管理のために三次医療センターに紹介され、導入化学療法に続く自己幹細胞移植が推奨された。2013年初期に、患者は、リツキシマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（R-CyBorD）の2サイクルを受け、IgMが1285mg/dLに減少し、mタンパク質が0.88g/dLに減少して、部分寛解（partial remission、PR）を達成した。次い

40

50

で、患者は、2013年6月にリツキシマブ、イホスファミド、エトポシド化学動員、及び幹細胞収集を受け、その後、IgM及びmタンパク質は変化しないままであった。ベンダムスチン及びリツキシマブ (bendamustine and rituximab、BR) の2サイクルを用いた更なる細胞減少を移植前に実施することによって、患者の部分奏効が進んだ (IgM 454 mg/dL、mタンパク質 0.30 g/dL)。次いで、患者は、2013年10月に、BEAMコンディショニング (カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン) とともに合併症なく自己幹細胞移植を受けたところ、移植後IgM最下点が135 mg/dLであり、mタンパク質が2014年1月にのみ免疫固定による検出可能となり、非常に良好な部分奏効 (very good partial response、VGPR) を達成した。

10

【0200】

患者は4年超にわたって無症候性のままであり、その間にmタンパク質及びIgMがゆっくりと増加した。2017年半ばまでに、患者は、疲労感が増していることを経験し始めた。2017年11月の骨髄評価により、WMによる関与が30%であった正常細胞骨髄及び正常細胞遺伝学が明らかとなった。次世代配列決定法により、サブクローナル集団におけるR1C1TOR N1065S変異並びにMYD88 L265P変異及びTEET2変異が明らかとなった。CXCR4ゲノム変化の証拠はなかった。2018年後半までに、疲労が通常の活動を行う患者の能力を妨げ始めたので、治療が再び推奨された。臨床試験及び標準治療のブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 (Bruton's tyrosine kinase inhibitor、BTKi) 療法を含むいくつかの選択肢が議論された。病歴、現在の症状、既知の変異景観、及び個人の好みを考慮して、患者は、再発性又は難治性B細胞悪性腫瘍を有する患者の新規経口IRAK4阻害剤である化合物1の第1相用量漸増試験に登録された (NCT03328078)。

20

【0201】

2018年12月のベースライン検査には、WMによる5~10%の関与を示した骨髄生検、1.66 g/dLのmタンパク質、2,801 mg/dLのIgM、及び病理学的リンパ節腫大又は肝脾腫大がなかったコンピューター断層撮影スキャンが含まれた。定量的免疫グロブリン及び血清タンパク質電気泳動を各サイクルにおいて取得して、治療に対する応答を決定した (図1)。

【0202】

30

患者は、50 mgの最初の用量レベルで治療を開始した。患者は、有害事象なく、治療に十分に忍容性であった。最初の6回の21日サイクルの間、mタンパク質は、ゆっくりであるが着実に1.55 g/dLに低下する傾向であり、IgMは、最初の2サイクルの間に2801から2866 mg/dLに最初に増加し、次いでサイクル6の1日目までに2639に減少した (図1)。標準的な3+3設計を使用して、その後の用量レベルである100 mg po BIDをプロトコルごとにクリアした。注目すべき毒性を伴わない応答の証拠を考慮すると、患者は、2019年4月にサイクル7の1日目から開始して100 mg po BIDへと漸増する候補となった。患者は、サイクル7及び8の間にIgM及びmタンパク質が減少傾向であり、毒性の証拠を伴うことなく、安定した疾患 (stable disease、SD) を継続し、したがって、2019年5月にサイクル9の1日目から開始して次の明確な用量レベルの200 mg po BIDへと漸増する候補になった。200 mg BID用量漸増の前では、ベースラインIgMは2245 mg/dLであり、mタンパク質は1.37 g/dLであった。疲労のベースライン症状はわずかに改善されたが、持続的であった。患者は、200 mg po BID用量レベルで、腫瘍マーカーの見かけ上用量依存的な減少を享受し続け、2019年の夏までに疲労は完全に解消した。患者は、疲労の解消を伴う生活の質の有意な改善を報告し、WM関連症状のために過去2年間行うことができなかった厳密な毎日の運動プログラムに戻った。2019年8月に、患者は、広範な精密検査及び身体検査では明らかにならなかった無症候性グレード2クレアチンホスホキナーゼ (creatinine phosphokinase、CPK) の上昇を有することが認められた。患者は、運動プログラムの度合いを低

40

50

下させ、化合物 1 の用量の遅延又は低減を必要とせずに、無症候性 C P K の上昇が完全に解消した。サイクル 15 ～ 20 の間、200 mg po BID 用量では、患者の I g M は約 1500 mg / d L でプラトーに達し、m タンパク質は約 0.9 g / d L でプラトーに達した。より高い用量レベルでの安全性データの展開に基づいて、患者は、2020 年 1 月にサイクル 20 から開始される 300 g po BID に漸増した。患者は、顕著な毒性を伴わずに、見かけ上用量依存的な応答が促進されることを再び経験し、C 22 の 1 日目の時点で P R を達成した (m タンパク質 0.68 g / d L、I g M 1241 mg / d L)。患者は、化合物 1 300 mg po BID を維持している。

【0203】

WM における治療は、MYD88 及び CXCR-4 の既知の変異に関連する経路を標的化することを含む。以前の試験は、MYD88 との複合体を形成することによって炎症性サイトカインの刺激効果に関与するシグナル伝達カスケードにおける IRAK4 の役割を示している。したがって、IRAK4 は、免疫応答を調節する際の必須成分であり、複合体のいずれかの部分に機能不全を有するものは、免疫不全又は免疫調節不全をもたらす得る。IRAK4 阻害剤を添加すると、IRAK4 と MYD88 との間に強い会合が形成され、IRAK-1 と弱い会合が形成され、したがって、IRAK1 のユビキチン化の減少によって、IL-1 誘導性シグナル伝達及びサイトカイン産生の減少が最終的にもたらされる。

【0204】

IRAK4 を阻害することにより、化合物 1 は、NF-κB 活性化を妨げ、これにより、炎症性サイトカイン産生の減少並びに潜在的な抗腫瘍効果、免疫調節効果、及び抗炎症効果がもたらされる。前臨床研究はまた、化合物 1 が TLR / IL1R シグナル伝達に影響を及ぼし、これが自己免疫状態における炎症プロセスを妨げ得ることを示唆する。

【0205】

この患者は、18 ヶ月間近くにわたって、化合物 1 での十分に忍容性の連続経口治療を受けている。患者の腫瘍量は用量依存的に縮小し、WM 応答基準に関する第 6 回国際ワークショップに従って部分奏効状態 (P R) に達した (図 1)。患者の生活の質は、疲労の解消を伴ってベースラインから改善し、疾患発症前に享受していた活発な身体運動さえも可能にした。しかしながら、これにより、断続的な無症候性グレード 2 の C K 上昇がもたらされ、これは、化合物 1 の曝露を保持又は低減する必要なく、運動の緩和によって解消した。

【0206】

実施例 3 : D L B C L、F L、H G B L、WM、L P L、M Z L、及び M C L における化合物 1 の性能

試験設計及び方法

第 I 相試験化合物 1 は、3 + 3 設計を用いた用量漸増試験である。7 つの投与コホートには、21 日サイクルで、50 及び 100 mg Q D、並びに 50、100、200、300、又は 400 mg BID の毎日の継続的な経口単剤療法が含まれた。目的には、安全性及び忍容性 (一次)、p k / p d 及び早期有効性 (二次)、並びにバイオマーカー相関 (探索的) が含まれた。31 人の耐性又は難治性の進行性 N H L 患者が登録された。患者集団の詳細を以下の表 1 に示す。

【0207】

10

20

30

40

【表 1】

表 1－副作用の概要

特性及び性質	全体 (N=31)
男性、n (%)	26 (80)
女性、n (%)	5 (16)
年齢、年齢中央値 (範囲)	69 (40～75)
組織学、n (%)	
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)	14 (45)
形質転換濾胞性リンパ腫 (t-FL/DLBCL) *	6 (19)
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (WM)	4 (13)
他のリンパ腫**	4 (13)
以前の療法	
以前のレジメンなし [中央値 (範囲)]	4 (1～8)
イブルチニブ阻害剤、n (%)	6 (19)
CAR-T、n (%)	5 (16)
ASCT	7 (23)

*局所病理報告ごとに、高グレード複合低-高グレード疾患

**リンパ形質細胞 (n=2)、マントル細胞 (n=2)、辺縁帯 (n=2)、高悪性度MYC-BCL₆ (n=1を含む)

【0208】

結果

化合物 1 は良好な忍容性を示した。8 人の患者に 400 mg B I D の最高用量レベルで曝露した：5 人の D L T 評価可能な患者のうちの 2 人は、グレード 3 の横紋筋融解症 (D L T) を有し、合併症並びに治療の中断及び水分補給／鎮痛治療後における可逆性を伴わなかった (その後、両名とも、それぞれ 200 又は 300 mg B I D のより低い用量での治療を継続した)。6 人の患者は、D L T を伴わずに、300 mg B I D に十分に忍容性を有した。ほとんどの非血液学的 T E A E は、グレード 1 又は 2 であり、下痢、嘔吐、疲労、呼吸困難、及び筋肉痛を含めて管理可能であった。軽度／中等度、好中球減少症、貧血、血小板減少症；200～400 mg B I D の範囲の用量レベルでは、合併症を伴わずに、18 人の患者においてグレード 3 のエピソードの組み合わせは 4 つのみ (表 2)。毒性死なし。薬物動態は、用量に比例した曝露の増加に伴って好ましい特徴を示した。同様の薬力学的変化がサイトカイン減少において示された。治療期間は 1 ヶ月未満～18 ヶ月+の範囲であり、疾患制御が持続した。28 人の評価可能な患者のうちの 8 人が、ベースラインから 20 % 以上の全腫瘍量の減少を (より高い用量でより多く) 経験した (表 4)。持続的な P R を有する WM 患者は、患者内用量漸増を受け、用量／応答関係及び非常に良好な治療忍容性を有した (図 3)。I R A K 4 の下流の薬力学的マーカー及び起源細胞を含む分子特性を示す。

【0209】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2－副作用の概要

有害反応	200mg B I D (n = 5)		300mg B I D (n = 6) (%)		400mg B I D (n = 8) (%)	
	全ての グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全ての グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全ての グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
下痢	20	0	40	0	25	0
悪心	20	0	17	0	50	0
嘔吐	20	0	20	20	25	0
便秘	20	0	0	0	20	0
上気道感染	40	20	0	0	12.5	0
咳	40	0	0	0	0	0
筋肉痛	40	0	0	0	37.5	0
疲労	40	0	0	0	50	0
浮腫	25	0	0	0	0	0
頭痛	20	0	0	0	12.5	0
めまい	0	0	0	0	25	0
不眠症	20	0	0	0	12.5	0
呼吸困難	20	0	0	0	12.5	12.5
末梢性感覚ニュー ーロパチー	0	0	0	0	25	0
背痛	20	0	0	0	12.5	0
筋力低下	20	20	0	0	12.5	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	25	25
脱水症	20	0	0	0	12.5	0

【0210】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3－有害な血液学的効果の概要

	化合物 1 200mg B I D N=5		化合物 1 300mg B I D N=6		化合物 1 400mg B I D N=8	
	全ての グレード n (%) [E]	グレード 3 以上 n (%) [E]	全ての グレード n (%) [E]	グレード 3 以上 n (%) [E]	全ての グレード n (%) [E]	グレード 3 以上 n (%) [E]
好中球減少症	2 (4 0. 0) [3]	2 (4 0. 0) [2]	1 (1 6. 7) [5]	1 (1 6. 7) [1]	2 (2 5. 0) [3]	0
貧血	1 (2 0. 0) [1]	0	2 (3 3. 3) [3]	0	1 (1 2. 5) [1]	1 (1 2. 5) [1]
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1 2. 5) [2]	1 (1 2. 5) [2]

10

20

【0211】

【表 4】

表 4－応答の概要

NHL	初回用量レベル	最終用量レベル	腫瘍減少
サブタイプ			
DLBCL	50mg q d	50mg q d	24%
(形質転換MZL)			
FL	50mg q d	50mg q d	35%
FL	100mg q d	50mg q d	49%
WM	50mg b i d	300mg b i d *	66% (P R)
DLBCL	50mg b i d	50mg b i d	11%
LPL	200mg b i d	300mg b i d *	20%
DLBCL-GCB	200mg b i d	300mg b i d	35%
DLBCL-ABC	400mg b i d	400mg b i d	42%
MZL	400mg b i d	400mg b i d	5%
MALT/MZL	400mg b i d	300mg b i d *	25%

30

40

【0212】

要約すると、化合物 1 は、良好な安全性及び忍容性、望ましい薬物動態特性、並びに予備的臨床活性を示した。

50

【0213】

実施例4：AML及びMDSにおける化合物1の性能

試験設計及び方法

これは、AML又は高リスクMDSを有する成人患者における経口投与された化合物1単剤療法の単群用量漸増第1相試験である（NCT04278768）。この試験は、2つのパート：初期用量漸増及び用量拡大相で行われる。開始用量レベルは、安全であると決定された200mg B I Dであり、薬物曝露の関連するレベルを達成するだけでなく、NHL試験において生物学的活性及び臨床的有効性の兆候を示すことができる。AML又はMDSを有する3人の患者が、指定された用量で登録される。最初の3人の患者のいずれも最初のサイクル中にDLTを経験しなかった場合には、患者は、安全かつ有効なRP2Dが確立されるまで、次に高い用量レベルの300mg B I Dに登録され得る。

10

【0214】

この試験は、初期RP2Dを確立するために約18人の患者を登録することが予想される。安全性集団には、任意の用量の化合物1を受けた試験における全ての患者が含まれ、有効性集団には、有効なベースライン及びベースライン後の疾患評価を有し、少なくとも1用量の試験薬物を受けた患者が含まれる。化合物1の各治療サイクルは、28日間の長さであり、毒性又は疾患進行の非存在下で繰り返される。

【0215】

主要な試験組み入れ基準及び除外基準は以下のとおりである：少なくとも6サイクルの低メチル化剤〔HMA〕又は早期進行の証拠の後の治験責任医師の評価又は高リスク／非常に高リスクの再発性／難治性MDS（IPSS-R基準）の評価に基づく、少なくとも1種の標準治療（化学療法、再導入療法、又は幹細胞移植を含む）後における、再発性又は難治性AML（一次又は二次、治療関連を含む）。急性前骨髄球性白血病（APL、M3）、CMLの急性転化期、化合物1の最初の用量の60日以内の同種異系造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplant、Allo-HSCT）、又は化合物1の開始前に免疫抑制薬の継続的な漸増を必要とする臨床的に有意な移植片対宿主病（GVHD）を有すると診断された患者は除外される。

20

【0216】

一次目的は、安全性及び忍容性、DLT及びPK／PD所見に基づいて、AML及び高リスクMDSを有する患者における化合物1の最大忍容用量（maximum tolerated dose、MTD）及び推奨第2相用量（recommended Phase 2 dose、RP2D）を決定することである。

30

【0217】

結果

全ての初期患者は、いくつかの骨髄完全奏効を含む骨髄芽球減少を伴ってサイクル1を完了した。

コホート1（200mg B I D、サイクル持続時間4週間）

hr-MDSを有する3人の患者、全員が治療継続中（現在、2～4サイクル）。DLTなし第1のサイクル。

40

グレード3のめまいについて1用量の減少C2。

コホート2（300mg B I D）

4人の患者（3人はAML、1人はhr-MDS）、全員が治療継続中（現在、1～2サイクル）。最初の3人の患者にDLTなし）。

コホート3オープン（400mg B I D）

登録についてオープンである。

【0218】

実施例5：再発性又は難治性血液悪性腫瘍における化合物1の性能

試験設計及び方法

これは、再発性又は難治性血液悪性腫瘍を有する成人患者においてイブルチニブと組み

50

合わせて経口投与された化合物1の試験である（NCT03328078）。これは2つのパート：初期用量漸増相（パートA2）及び4つのコホートの拡大パートを有する。3×3用量漸増設計において、化合物1の開始経口用量は200mg BIDであり、毎日投与される。同時に、患者は、それぞれのNHLサブタイプについてラベル付けされた用量（560mg又は420mg）のイブルチニブを毎日受ける。忍容性が良好であれば、化合物1の用量を300mg BIDに漸増する。目的には、安全性／耐性、薬物動態、予備的有效性評価、及び探索的バイオマーカー相関が含まれる。組み合わせ用量について推奨第2相用量（RP2D）が決定されたら、拡大相（パートB）は、化合物1とイブルチニブとの組み合わせの有効性（CR／ORR率／持続時間）、安全性／忍容性、集団PK、及びバイオマーカー相関を評価する。パートBは、イブルチニブ適応耐性（バスケットデザイン）を有する1-MZL、2-DLBCL、3-CNSL、及び4-NHLを含む4つのコホートを含む。

10

【0219】

コホート1～3は、BTK阻害剤ナীবでなければならない。後者の集団は、イブルチニブ単独療法を受け、それに応答した（一次耐性なし）。患者が適応性の二次耐性を発現し、かつ、腫瘍進行を示した際、イブルチニブと化合物1との組み合わせを投与する。

（3週間未満の短い間隔のイブルチニブ治療が許容可能である。）このコホートは、イブルチニブ承認又はNCCN推奨適応症：MCL、MZL、CLL／SLL、WM／LPL、PCNSL（NCCNに列挙）を有する患者を含む。

【0220】

一次目的：過去のデータと比較してコホート1～3における改善された客観的応答の予備的有效性シグナルの同定、及び先行する進行の後に客観的応答を示すことによるコホート4における耐性の反転の実証。

20

【0221】

パートA2における最大約18人の患者の推定される試料サイズは、用量漸増についての標準的な3+3試験設計に基づく。患者の正確な数は、イブルチニブと組み合わせで投与される場合の化合物1についての最大忍容用量（MTD）及び推奨第2相用量（RP2D）を確立するために必要とされるコホートの数によって決定される。パートBの用量拡大のために、最大46人の患者が4つのNHLコホートのそれぞれにおいて登録される。安全性集団には、イブルチニブと組み合わせで任意の用量の化合物1を受けた試験における全ての患者が含まれ、有効性集団には、有効なベースライン及びベースライン後の疾患評価を有し、少なくとも1用量の組み合わせ試験薬物を受けた患者が含まれる。安全性観察及び測定には、薬物曝露、AE、安全性臨床検査、バイタルサイン、身体検査、ECG、及びECOG性能状況が含まれる。化合物1の各治療サイクルは、21日間の長さであり、毒性又は腫瘍進行の非存在下で繰り返され、イブルチニブは、ラベルに従って投与される。

30

【0222】

組み合わせ療法用量漸増のパートA2についての主要な試験組み入れ基準及び除外基準は、以下のとおりである：WHO2016分類に従った組織病理学的に確認されたB細胞NHLの診断。適格なNHLサブタイプには、濾胞性リンパ腫、MZL、マントル細胞リンパ腫、DLBCL（脚、精巣、又は非特定型節外性リンパ腫を含む）、CLL／SLL、一次又は二次CNSリンパ腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症／LPLが含まれる。マントル細胞リンパ腫、MZL、WM／LPL、又はCLL／SLLを有する患者は、その疾患の必要な治療のための臨床基準を満たす必要がある。試験開始前の7日以内にNCI CTCAE v4.03によって決定した際、1以下のグレードまで解消していない、脱毛を除く以前の抗がん療法から生じる急性又は慢性毒性が存在している患者は除外される。

40

【0223】

試験治療エンドポイントは、イブルチニブと組み合わせた経口化合物1の安全性及び忍容性、DLT、MTD、及びRP2Dを決定することであり、二次エンドポイントは、イ

50

ブルチニブと組み合わせた化合物 1 による治療後の客観的奏効率 (objective response rate、ORR)、持続的奏効率 (duration response rate、DOR)、DCR、PFS、及び OS を評価することである。

【0224】

実施例 6：自己免疫疾患における化合物 1 の性能

自己免疫状態 (例えば、移植片対宿主病) に罹患している対象に、50mg で開始する用量漸増試験において化合物 1 を投与する。化合物 1 の有効性は、当業者に既知の方法によって決定される。

【0225】

実施例 7：化合物 1 での OCL-LY10 細胞及び TF-1 細胞の処理例

3 μ M 及び 10 μ M の異なる濃度の化合物 1 で OCL-LY10 細胞及び TF-1 細胞を処理した。処理から 48 時間の時点で細胞可溶化液を得た。タンパク質試料濃度を定量化し、量を 20 μ g に揃えた全タンパク質抽出物を SDS-ポリアクリルアミドゲルの各ウェルにロードした。細胞抽出物を 10% SDS-PAGE によって分離し、ニトロセルロース膜に転写し、示されるように探索した。免疫ブロット分析には下記の抗体を使用した：NF- κ B p-p50 S337 (Santa Cruz Biotechnology) 及び β -アクチン (Cell Signaling Technology)。化合物 1 で処理した OCL-LY10 細胞株及び TF-1 細胞株では、NF- κ B p-p50 S337 の発現が下方制御された。

【0226】

参照による組み込み

本明細書で言及する全ての刊行物及び特許は、個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書の定義を含め、本出願が優先する。

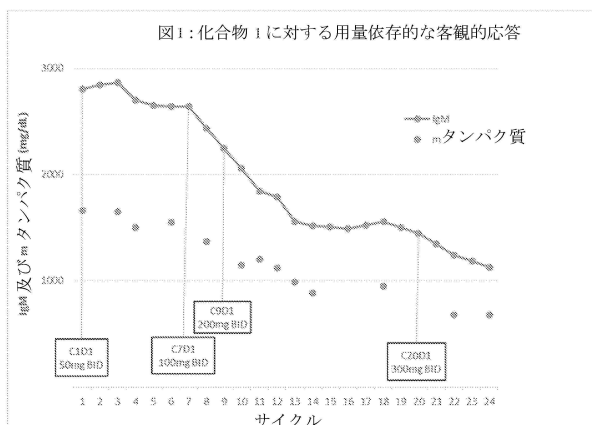
【0227】

均等物

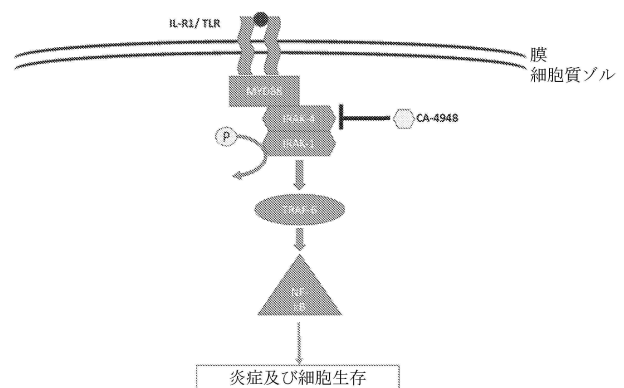
主題の開示の特定の実施形態を議論してきたが、上記の明細書は、例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討すると、本開示の多くの変形が当業者に明らかになるであろう。本開示の全範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲、及びそのような変形とともに明細書を参照することによって決定されるべきである。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

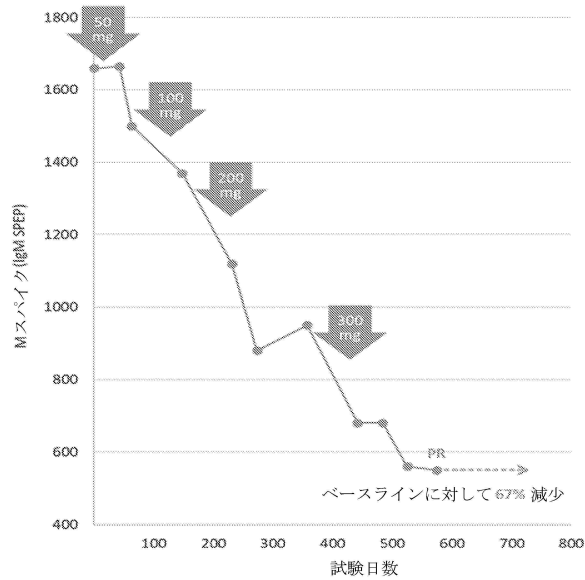
20

30

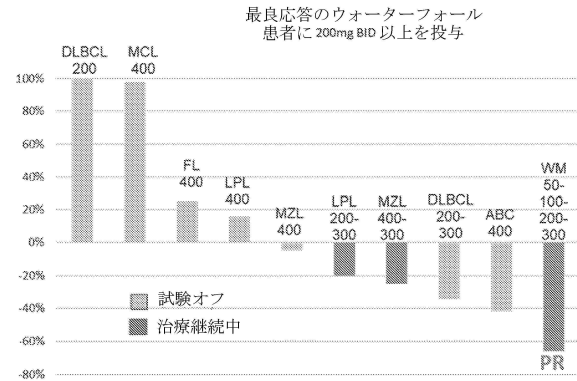
40

50

【図 3】

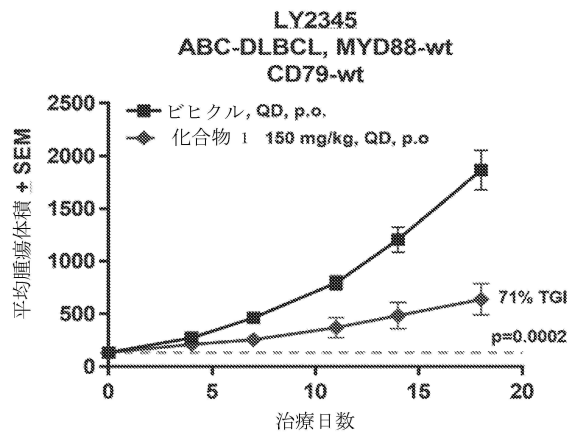


【図 4】

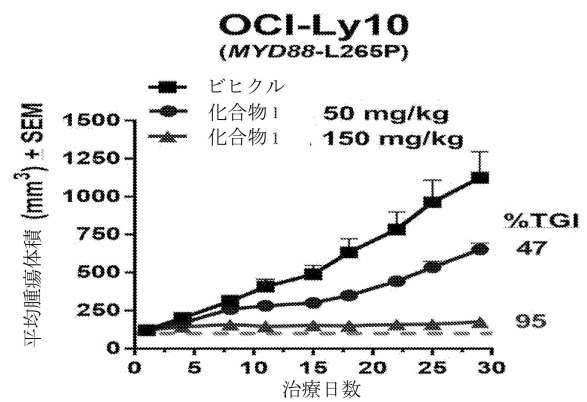


10

【図 5 A】



【図 5 B】



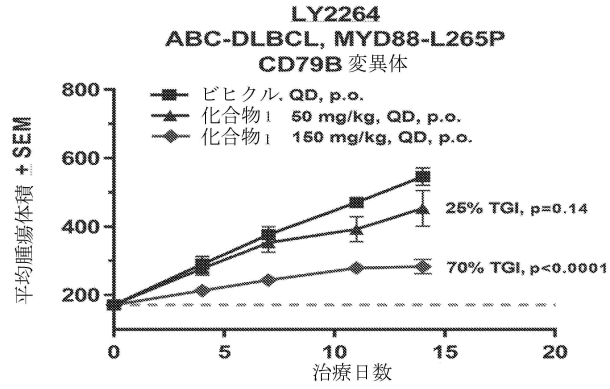
20

30

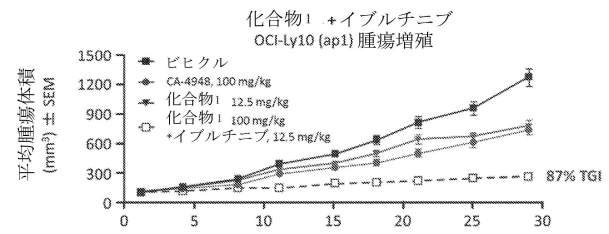
40

50

【図 5 C】

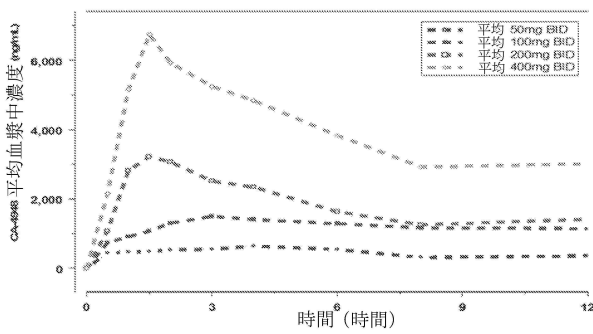


【図 6】

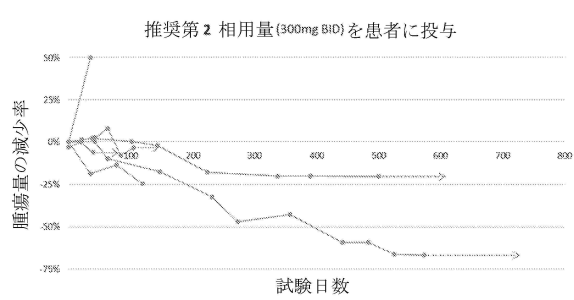


10

【図 7】

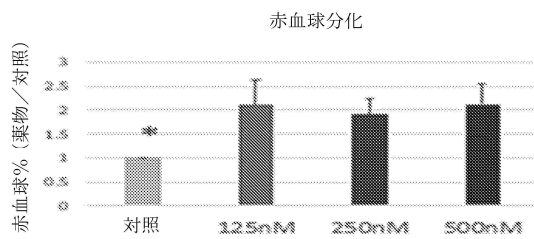


【図 8】

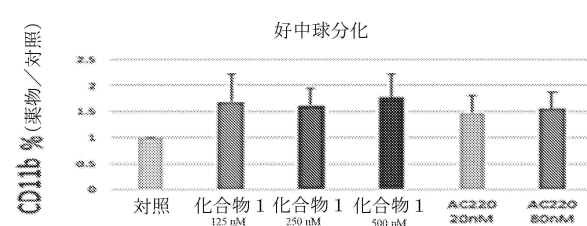


20

【図 9 A】



【図 9 B】

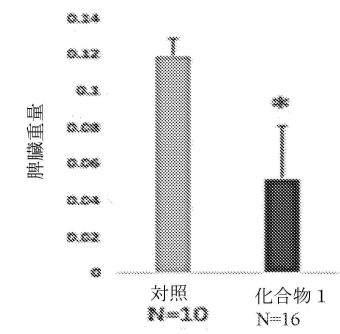


30

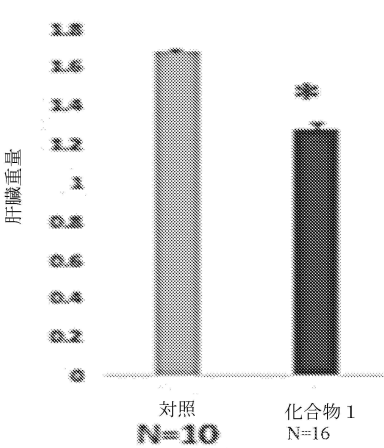
40

50

【図 1 0 A】

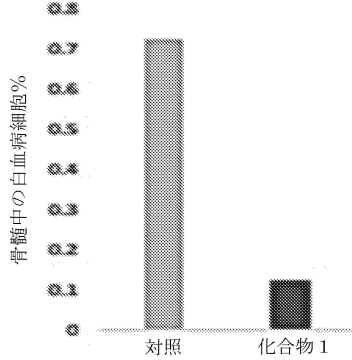


【図 1 0 B】

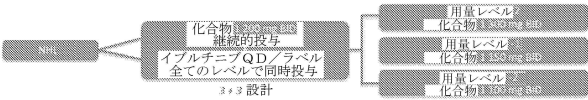


10

【図 1 0 C】



【図 1 1】



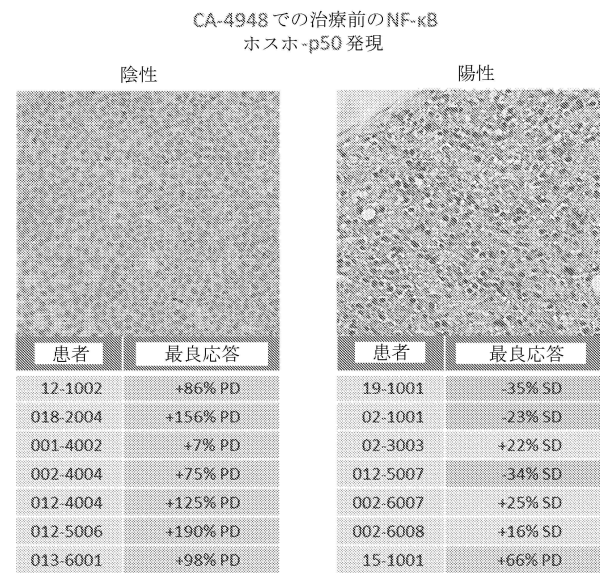
20

30

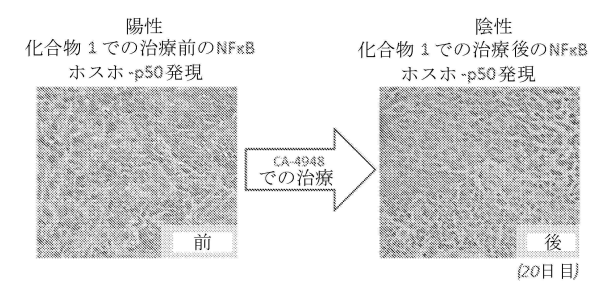
40

50

【図 1 2 A】

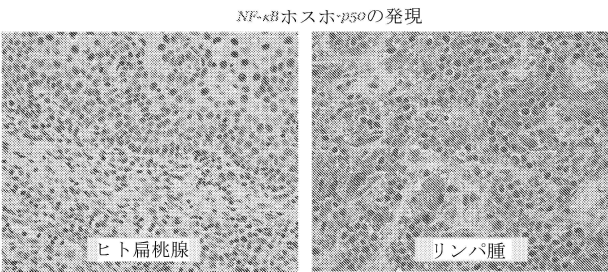


【図 1 2 B】

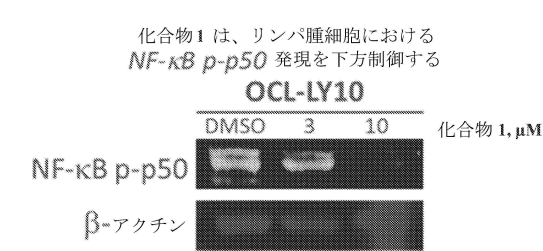


10

【図 1 2 C】



【図 1 3 A】



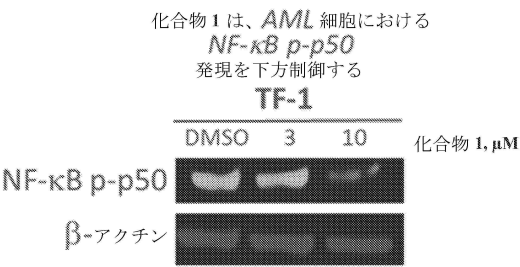
20

30

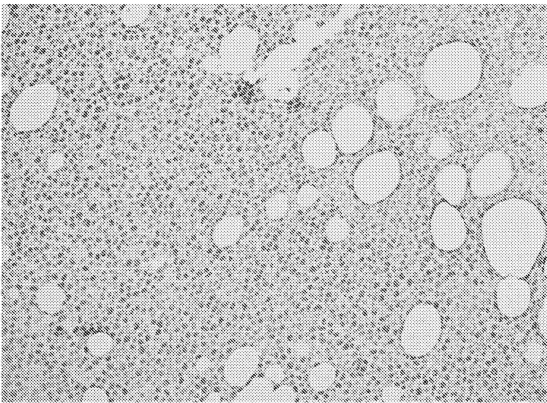
40

50

【図 1 3 B】

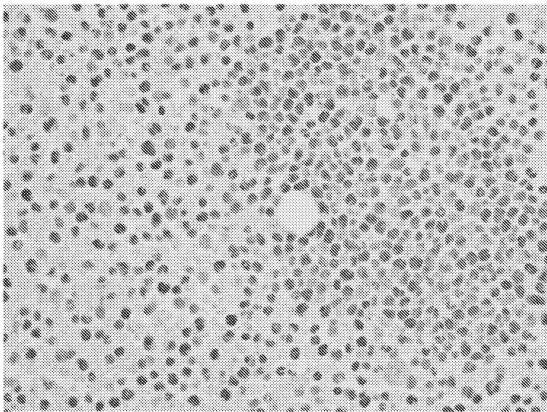


【図 1 4 A】



10

【図 1 4 B】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/059668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/53 (2022.01)i; G01N 33/50 (2022.01)i; A61K 31/416 (2022.01)i; A61K 31/4355 (2022.01)i; A61K 31/437 (2022.01)i; A61K 31/454 (2022.01)i; A61K 31/496 (2022.01)i; A61K 31/5377 (2022.01)i; A61K 31/635 (2022.01)i; A61P 35/02 (2022.01)i CPC:G01N 33/53; G01N 33/5005; G01N 33/5008; G01N 33/5091; A61K 31/416; A61K 31/4355; A61K 31/437; A61K 31/454; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61K 31/635; A61P 35/00; A61P 35/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	10
---	----

B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/53; G01N 33/50; A61K 31/416; A61K 31/4355; A61K 31/437; A61K 31/454; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61K 31/635; A61P 35/00; A61P 35/02 CPC:G01N 33/53; G01N 33/5005; G01N 33/5008; G01N 33/5091; A61K 31/416; A61K 31/4355; A61K 31/437; A61K 31/454; A61K 31/496; A61K 31/5377; A61K 31/635; A61P 35/00; A61P 35/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: Google Patents, CAPLUS, MARPAT, REGISTRY, PubMed, Google Scholar Search terms used: Structure, inventors, assignee, NF-kB, p50, p65, phosphorylated, NHL, AML	20
---	----

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017009806 A1 19 January 2017 (2017-01-19) Claims, compound 91	1-245
Y	WO 2019089580 A1 09 May 2019 (2019-05-09) Claims, compound A (CA-4948)	1-245
Y	Martin Lange et al.. Preclinical evaluation of a novel interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor in combination with PI3K inhibitor copanlisib or BTK inhibitors in ABC-DLBCL 競abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018; 2018 Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 1887. (2018/04/14) Whole document	1-245

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☒ See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 February 2022	Date of mailing of the international search report 24 February 2022
Name and mailing address of the ISA/IL Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Israel Telephone No. 972-73-3927205 Email: pctoffice@justice.gov.il	Authorized officer ROZEN Elitsour Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/059668

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Grzegorz S. Nowakowski, et al. Abstract 703, 62nd ASH Annual meeting and Exposition, https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140857.html (accessed 23/02/2022, published 04/11/2020 (per web.archive.org) (2020/11/04) Whole document	1-245
Y	Guillermo Garcia-Manero et al. Abstract 2863, 62nd ASH Annual meeting and Exposition, https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140889.html (accessed 23/02/2022, published 04/11/2020 (per web.archive.org) (2020/11/04) Whole document	1-245
Y	Yu, H., Lin, L., Zhang, Z. et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. <i>Sig Transduct Target Ther</i> 5, 209 (2020). https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6 (2020/09/21) Page 1, Figure 1	1-245
Y	Huang, Bo et al. "Posttranslational modifications of NF-kappaB: another layer of regulation for NF-kappaB signaling pathway." <i>Cellular signalling</i> vol. 22,9 (2010): 1282-90. doi:10.1016/j.cellsig.2010.03.017 (2010/04/02) Para. 2.1, 4.1, last sentence	1-245
Y	Viatour, Patrick et al. "Phosphorylation of NF-kappaB and I kappaB proteins: implications in cancer and inflammation." <i>Trends in biochemical sciences</i> vol. 30,1 (2005): 43-52. doi:10.1016/j.tibs.2004.11.009 (2004/12/07) Page 49 right column §2, reference 69	1-245
Y	Alisher R. Dadabayev, MD, DAKO EnVision+ System, Peroxidase, https://www.biocompare.com/Product-Reviews/41242-DAKO-EnVision-System-Peroxidase/ , December 21, 2004 (accessed 2022-02-23) (2004/12/21) whole document	246-255
Y	SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, INC., p-NF κ B p50 (A-8): sc-271908 https://datasheets.scbt.com/sc-271908.pdf , 2012-07-17 (per web.archive.org), accessed 2022-02-23 (2012/07/17) Whole document	246-255
P,X	Andrey Ugolkov, Maria Samson, Rosanna Hok, Reinhard von Roemeling, Robert Martell; Abstract 385: Identification of NF-kappaB phospho-p50 as a predictive biomarker for IRAK4 inhibitor CA-4948 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. <i>Cancer Res</i> 1 July 2021; 81 (13_Supplement): 385. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-385 (2021/07/01) Whole document	1-246
P,X	Curis, Dec 2020 Key Opinion Leader Event, https://www.curis.com/wp-content/uploads/2021/04/Curis-CA-4948-ASH-KOL-Event-2020-1.pdf (2020/12/22) Whole document	1-245

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/059668

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017009806	A1	19 January 2017	WO	2017009806	A1	19 January 2017
				AU	2016293446	A1	15 February 2018
				BR	112018000635	A2	18 September 2018
				CA	2992408	A1	19 January 2017
				CN	108024971	A	11 May 2018
				EA	201890308	A1	31 August 2018
				EP	3322409	A1	23 May 2018
				EP	3322409	A4	24 July 2019
				HK	1249435	A1	02 November 2018
				IL	256581	D0	28 February 2018
				JP	2018524365	A	30 August 2018
				KR	20180026537	A	12 March 2018
				MX	2018000396	A	02 May 2018
				PH	12018500041	A1	09 July 2018
				US	2018208605	A1	26 July 2018
WO	2019089580	A1	09 May 2019	WO	2019089580	A1	09 May 2019
				AU	2018359248	A1	26 March 2020
				BR	112020008214	A2	27 October 2020
				CA	3079628	A1	09 May 2019
				CN	111225911	A	02 June 2020
				EA	202090497	A1	23 November 2020
				EP	3704108	A1	09 September 2020
				EP	3704108	A4	25 August 2021
				IL	274248	D0	30 June 2020
				JP	2021501145	A	14 January 2021
				KR	20200080254	A	06 July 2020
				PH	12020550457	A1	22 March 2021
				SG	11202002386W	A	29 April 2020
				US	2019134010	A1	09 May 2019
				US	10758518	B2	01 September 2020
				US	2020345704	A1	05 November 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
			A 6 1 K	31/519	
			G 0 1 N	33/53	D

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

特許法第30条第2項適用申請有り A. Abstract 385: Identification of
NF-kappaB phospho-p50 as a predictive biomarker for I
RAK4 inhibitor CA-4948 in patients with non-Hodgkin's
lymphoma B. Curis, Dec 2020 Key Opinion Leader Event 掲載
年月日: 2021年4月23日 掲載アドレス: <https://www.curis.com/wp-content/uploads/2021/04/Curis-CA-4948-ASH-KOL-Event-2020-1.pdf> 出力日: 2023年8月14日 C. The IRAK4 inhibitor CA-49
48 demonstrates antitumor activity in a preclinical m
odel of CNS lymphoma 掲載年月日: 2021年10月7日 掲載アドレス: <https://www.curis.com/wp-content/uploads/2021/10/Curis-CA-4948-CNS-Lymphoma-AACR-NIH-EORTC-2021.pdf> 出力日: 202
3年8月14日

2474, アーリントン, シムズ サークル 4206

(72)発明者 マーテル, ロバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02493, ウェストン, ホイットニー ターバン ロード 36

Fターム (参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA55 ZB07 ZB26 ZB27
ZB33 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB05 CB22 GA16 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05
NA14 ZA55 ZB07 ZB26 ZB27 ZB33 ZC75